

**Die normale intrauterine Reifung der autonomen  
Regulation und Einflüsse akuter und chronischer  
Stressreize beim menschlichen Feten – quantifiziert  
anhand der fetalen Herzfrequenzvariabilität**

**Habilitationsschrift**

vorgelegt am

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich – Schiller – Universität Jena

von

Dr. med. Uwe Schneider

geb. am 14.11. 1973 in Arnstadt

**Gutachter**

1. Prof. Dr. med. habil. Ekkehard Schleußner, Jena
2. Prof. Dr. med. habil. Karl Jürgen Bär, Jena
3. PD Dr. med. habil. Leonhard Schäffer, Zürich

Erteilung der Lehrbefähigung am 11.02.2014

## **A      Inhaltsverzeichnis**

<b>A</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3-8</b>
<b>B</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>C</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>D</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>11-12</b>
<b>E</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>13-15</b>
<b>F</b>	<b>Habilitationsschrift</b>	<b>16-160</b>

## **1.      *Einleitung*      16-52**

<b>1.1.</b>	<b>Einführung in das Thema</b>	<b>16</b>
<b>1.2.</b>	<b>Fetale Herzphysiologie</b>	<b>17</b>
<b>1.3.</b>	<b>Methoden der Herzuntersuchung</b>	<b>18</b>
1.3.1.	Kardiotokographie, CTG	18
1.3.2.	Fetale Echokardiographie	19
1.3.2.	Fetale Elektrokardiographie, fECG	19
1.3.3.	Fetale Magnetokardiographie, fMCG	20
<b>1.4.</b>	<b>Physikalische und biologische Grundlagen des Biomagnetismus</b>	<b>21</b>
1.4.1.	Entstehung und Charakter des biomagnetischen Feldes	21
1.4.2.	Messung des biomagnetischen Feldes	24
1.4.2.1.	Superconducting Quantum Interference Devices (SQUID)	24
1.4.2.2.	Verringerung externer Störungen	24
<b>1.5.</b>	<b>Neurovegetative Entwicklung des Feten</b>	<b>25</b>
1.5.1.	Fetale Herzfrequenzvariation und Gestationsalter	25
1.5.2.	Entwicklung neurovegetativer Verhaltenszustände	27
1.5.3.	Neurovegetative Entwicklung im Schwangerschaftsverlauf	30
<b>1.6.</b>	<b>Herzfrequenzvariabilitätsanalyse</b>	<b>31</b>
1.6.1.	Allgemeines	31
1.6.2.	Lineare Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	33
1.6.2.1.	Lineare Herzfrequenzvariabilitätsanalyse in der Zeitdomäne	33
1.6.2.2.	Linear Herzfrequenzvariabilitätsanalyse in der Frequenzdomäne	33
1.6.3.	Komplexe Parameter der Herzfrequenzregulation	34
1.6.3.1.	Permutationsentropie und Kullback – Leibler – Entropie	37
1.6.3.2.	Autonomer Informationsfluss und Transinformation	37
1.6.4.	Kenntnisstand zur fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	38

<b>1.7.</b>	<b>Kernfragen der Perinatalmedizin</b>	<b>41</b>
1.7.1.	Intrauterine Wachstumsrestriktion, IUGR	41
1.7.1.1.	Epidemiologie und Ursachen	41
1.7.1.2.	Diagnostische Abgrenzung zu SGA	42
1.7.1.3.	Überwachung der Schwangerschaft bei IUGR	43
1.7.2.	Intrauterine Exposition zu synthetischen Steroiden bei drohender Frühgeburt	45
1.7.2.1.	Rationale der klinischen Anwendung synthetischer Steroide	45
1.7.2.2.	Vorhersage der drohenden Frühgeburt	46
1.7.2.3.	Nebenwirkungen der intrauterinen Steroidexposition	48
1.7.3.	Das Konzept der ‚Fetalen Programmierung‘	49
<b>1.8.</b>	<b>Methodische Vorarbeiten der Arbeitsgruppe</b>	<b>51</b>
<b>2.</b>	<b><i>Zielstellung der Arbeit</i></b>	<b>53-56</b>
2.1.	Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation	53
2.2.	Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation	54
2.3.	Tabellarische Zusammenfassung der Studienansätze	56
<b>3.</b>	<b><i>Beschreibung des Studienkollektivs</i></b>	<b>57-66</b>
<b>3.1.</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	<b>57</b>
<b>3.2.</b>	<b>Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation</b>	<b>57</b>
3.2.1.	Ein – und Ausschlusskriterien	57
3.2.2.	Zusammensetzung des Studienkollektivs	58
3.2.2.1.	Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe	58
3.2.2.2.	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte	59
3.2.2.3.	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes	59
3.2.2.4.	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte im intraindividuellen Longitudinalvergleich	60
<b>3.3.</b>	<b>Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation</b>	<b>61</b>
3.3.1.	Ein – und Ausschlusskriterien	61
3.3.2.	Zusammensetzung des Studienkollektivs	63

3.3.2.1.	Akuter Einfluss von Betamethason bei transplazentarem Einsatz zur Lungenreifeinduktion auf die autonome Herzfrequenzregulation	63
3.3.2.2.	Langzeitbeobachtung des Effektes von Betamethason auf die autonome Herzfrequenzregulation	63
3.3.2.3.	Veränderungen der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz bestimmt aus kurzen Zeitreihen	65
3.3.2.4.	Veränderungen der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes	65
<b>3.4.</b>	<b>Tabellarische Übersicht über die Studienkollektive</b>	<b>66</b>
<b>4.</b>	<b><i>Methoden</i></b>	<b>67-77</b>
<b>4.1.</b>	<b>Technische Umsetzung der fetalen Magnetokardiographie</b>	<b>67</b>
4.1.1.	Technische Voraussetzungen	67
4.1.2.	Vorbereitung und Ablauf der Untersuchungen	68
<b>4.2.</b>	<b>Signalvorverarbeitung</b>	<b>69</b>
<b>4.3.</b>	<b>Visuelle Klassifikation der fetalen Herzfrequenzmuster</b>	<b>71</b>
<b>4.4.</b>	<b>Analyse der fetalen Herzfrequenzmuster</b>	<b>72</b>
4.4.1.	Detektion typischer Herzfrequenzmuster, Akzelerationen, Dezelerationen	73
4.4.2.	Bestimmung der linearen Parameter der Herzfrequenzvariabilität	74
4.4.3.	Bestimmung der komplexen Parameter der Herzfrequenzvariabilität	74
<b>4.5.</b>	<b>Statistische Verfahren</b>	<b>77</b>
<b>5.</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>78-126</b>
<b>5.1.</b>	<b>Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation</b>	<b>78</b>
<b>5.1.1.</b>	<b>Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe</b>	<b>78</b>
5.1.1.1.	Charakterisierung der Studiengruppe	78
5.1.1.2.	Abhängigkeit der linearen fHRV Parameter vom fetalen Aktivitätsniveau	78
5.1.1.3.	Einführung der Ratio SDNN/RMSSD	78
5.1.1.4.	„Die sympathische Trias“	89

<b>5.1.2.</b>	<b>Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte</b>	<b>81</b>
5.1.2.1.	Charakterisierung des Studienkollektivs	81
5.1.2.2.	Explorative Datenanalyse	82
5.1.2.3.	Gruppierte Gestationsalter. $\leq 32+0$ SSW	86
5.1.2.4.	Gruppierung der Gestationsalter nach Entwicklungsmeilensteinen	88
<b>5.1.3.</b>	<b>Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes</b>	<b>90</b>
5.1.3.1.	Charakterisierung der Studiengruppe	90
5.1.3.2.	Analyse der linearen fHRV Parameter	91
5.1.3.3.	Analyse der Komplexitätsparameter	94
5.1.3.4.	Analyse typischer Herzfrequenzmuster	96
<b>5.1.4.</b>	<b>Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte im intraindividuellen Longitudinalvergleich</b>	<b>97</b>
5.1.4.1.	Charakterisierung der Studiengruppe	97
5.1.4.2.	Beurteilung der Reifungsintervalle ohne Klassifikation des fHRP	98
5.1.4.3.	Beurteilung der Reifungsintervalle nach Selektion von fHRP II	99
<b>5.2.</b>	<b>Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation</b>	<b>102</b>
<b>5.2.1.</b>	<b>Akuter Einfluss von Betamethason bei transplazentarem Einsatz zur Lungenreifeinduktion auf die autonome Herzfrequenzregulation</b>	<b>102</b>
5.2.1.1.	Beschreibung der Studiengruppe	102
5.2.2.2.	Vergleich der Charakteristika der fHRV Analyse	103
<b>5.2.2.</b>	<b>Langzeitbeobachtung des Effektes von Betamethason auf die autonome Herzfrequenzregulation</b>	<b>105</b>
5.2.2.1.	Charakterisierung der Studiengruppen	105
5.2.2.2.	Langfristiger Einfluss intrauteriner Steroidexposition auf die fetale Herzfrequenzregulation	106
5.2.2.3.	Herzfrequenzmuster unterschiedlicher Aktivitätsniveaus	107
5.2.2.4.	Abhängigkeit vom Zeitintervall seit der Exposition	110
<b>5.2.3</b>	<b>Veränderungen der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz bestimmt aus kurzen Zeitreihen</b>	<b>111</b>
5.2.3.1.	Charakterisierung der Studiengruppe	111
5.2.3.2.	Korrelationen der fHRV Parameter	111
5.2.3.3.	Vergleich der Subgruppen	113

<b>5.2.4.</b>	<b>Veränderungen der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes</b>	<b>116</b>
5.2.4.1.	Charakterisierung der Studiengruppe	116
5.2.4.2.	Vergleich der Studiengruppen ohne Berücksichtigung des Gestationsalters	117
5.2.4.3.	Vergleich der Studiengruppen unter Berücksichtigung des Gestationsalters	117
<b>5.3.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Arbeitshypothesen</b>	<b>122</b>
5.3.1.	Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation	122
5.3.2.	Quantitative Beschreibung definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation	124
<b>6.</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>127-158</b>
<b>6.1.</b>	<b>Entwicklung der Herzfrequenzregulation des gesunden Feten</b>	<b>127</b>
6.1.1.	Reifungsaspekte des ANS	127
6.1.2.	Variablen der autonomen Funktion	128
6.1.3.	Wachstumsbedingte Dynamik der Herzfunktion	132
6.1.4.	Entwicklung typischer Herzfrequenzmuster	132
6.1.5.	Charakterisierung der verschiedenen Herzfrequenzmuster mittels fHRV	133
6.1.5.1.	Ruhige Herzfrequenzmuster – fHRP I	133
6.1.5.2.	Aktive Herzfrequenzmuster – fHRP II	134
6.1.5.3.	Abhängigkeit der fHRV von der mittleren Herzfrequenz	134
6.1.5.4.	Muster aktiven fetalen Wachseins – fHRP III	135
6.1.6.	Ausdruck der Entwicklung respiratorischer Sinusarrhythmie in der fHRV	135
6.1.7.	Eigenregulation des fetalen Herzen und fHRV	136
6.1.8.	Die Entwicklung der sympathovagalen Balance in der zweiten Schwangerschaftshälfte	136
<b>6.2.</b>	<b>Einfluss der intrauterinen Steroidexposition auf die autonome Regulation</b>	<b>138</b>
6.2.1.	Akute Wirkung von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzregulation	138
6.2.2.	Langzeiteffekte der intrauterinen Steroidexposition	140
<b>6.3.</b>	<b>Autonome Herzfrequenzregulation bei Vorliegen einer IUGR</b>	<b>144</b>
6.3.1.	Kernaussagen der Studie	144
6.3.2.	Beurteilung der Herzfrequenz in Zusammenhang mit IUGR	145
6.3.3.	Autonome Herzfrequenzregulation bei früher IUGR vor 32 SSW	149
6.3.4.	Autonome Herzfrequenzregulation bei später IUGR jenseits von 32 SSW	150

<b>6.4.</b>	<b>Methodendiskussion</b>	<b>152</b>
6.4.1.	Die fetale Magnetokardiographie als Methode zur Bestimmung der fHRV	152
6.4.2.	Herzfrequenzvariabilitätsanalyse als Surrogatmarker der Autonome Funktion	153
6.4.2.1.	Parameterauswahl der fetalen linearen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	153
6.4.2.2.	Parameterauswahl der Komplexitätsanalyse	155
6.4.2.3.	Nutzung kurzer und langer Herzzeitreihen für die Bestimmung der fHRV	157
6.4.3.	Der fetaler Aktivitätszustand	158
6.4.4.	Gewähltes Studiendesign der einzelnen Untersuchungen	159
<b>6.5.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>160</b>
<b>7.</b>	<b><i>Schlussfolgerungen</i></b>	<b><i>161</i></b>
<b>G</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>163-182</b>
<b>H</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>183</b>
<b>I</b>	<b>Danksagung</b>	<b>184</b>
<b>K</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>186</b>



## B                      Abbildungsverzeichnis

<b>Laufende Nr.</b>	<b>Titel</b>	
Abbildung 1	Kardiotokographie	19
Abbildung 2	Informationsgehalt der fetalen Magnetokardiographie	21
Abbildung 3	Entstehung biomagnetischer Felder	22
Abbildung 4	Herzfrequenzmuster im Schwangerschaftsverlauf	26
Abbildung 5	Aktokardiogramm	27
Abbildung 6	Fetale Ruhe- und Aktivitätszyklen	28
Abbildung 7	Diversifikation der HFV bei Ruhe und Aktivität	30
Abbildung 8	Typischer Funktionsverlauf der AIF	38
Abbildung 9	Anstieg und Diversifikation der fetalen HRV	40
Abbildung 10	Komplexitätsparameter	52
Abbildung 11	Illustration der Untersuchungssituation	68
Abbildung 12	Schritte der Herzartefaktreduktion	70
Abbildung 13	Herzfrequenzverlauf, Klassifikation der HRP	71
Abbildung 14	Akzelerationen und Dezelerationen	73
Abbildung 15	Lineare fHRV Parameter in Terminnähe	79
Abbildung 16	Die sympathische Trias	80
Abbildung 17	Balkendiagramm Verteilung über die Schwangerschaftswochen	82
Abbildung 18	Streudiagramme der fHRV Parameter-Verteilung	83
Abbildung 19	Interrelationen von mHR, SDNN/RMSSD Ratio, GA und Komplexität	85
Abbildung 20	Gruppierte Analyse </>32 SSW	86
Abbildung 21	Interrelation zwischen SDNN und mHR bei fHRP II	88
Abbildung 22	Gruppierte Analyse der fHRV	88
Abbildung 23	Verteilung des Studienkollektives, Studienansatz 3a	90
Abbildung 24	Streudiagramme und Regressionen	92
Abbildung 25	Gruppierte Analyse, Studienansatz 3a, lineare fHRV	93
Abbildung 26	KLE_fLF mit steigender Komplexität	94
Abbildung 27	Vergleich AIF_NN vs. KLE_1 res und AIF fVLF vs. KLE_VLF	95
Abbildung 28	Gruppierte Analyse, Studienansatz 3a, Komplexitätsparameter	96
Abbildung 29	Auftreten von Akzelerationen und Dezelerationen	96-97
Abbildung 30	Liniendiagramme AIF_NN und AIF_fHF (Illustrationszwecke)	99
Abbildung 31	Liniendiagramme Betamethason Effekt	105
Abbildung 32	Boxplot Diagramme mit Bezug zu Tabellen 25 und 26	108-109
Abbildung 33	Gruppenvergleiche in Studienansatz 6a ohne Subgruppen (Auswahl)	114
Abbildung 34	Subgruppenanalyse IUGR vs. Kontrollen	115
Abbildung 35	Regressionsmodell unabhängig vom Aktivitätsniveau, Studienansatz 6b	118
Abbildung 36	Regressionsmodell für fHRP II, Studienansatz 6b	119
Abbildung 37	Gruppierte Analyse IUGR vs. Kontrollen </> 32 SSW, Studienansatz 6b	120

## C Tabellenverzeichnis

<b>Laufende Nr.</b>	<b>Titel</b>	
Tabelle 1	Charakteristika der fetalen Aktivitätszustände	29
Tabelle 2	Vergleich der biomagnetischen Messsysteme	51
Tabelle 3	Übersicht der Studienansätze	56
Tabelle 4	Tabellarische Zusammenfassung der Studienkollektive	66
Tabelle 5	Kriterien der Herzfrequenzmusterklassifikation	72
Tabelle 6	Zusammenfassung der linearen fHRV Parameter und Rationes	75
Tabelle 7	Komplexitätsparameter der fHRV	76
Tabelle 8	Verteilung der Studienpopulation	81
Tabelle 9	Korrelationen der fHRV Parameter	84
Tabelle 10	Korrelation mit dem Gestationsalter	84
Tabelle 11	Korrelation von fHRV und mHR	85
Tabelle 12	Korrelation der fHRV Parameter mit der Sympatho–vagalen Balance	87
Tabelle 13	Numerische Verteilung der untersuchten fHRV Parameter über die einzelnen Subgruppen	88
Tabelle 14	Regressionsanalyse alle Parameter inkl. Rationes, gesamt, ruhig, aktiv	91
Tabelle 15	Gruppenanalyse der linearen fHRV, Studienansatz 3a	93
Tabelle 16	Regressionen der Komplexitätsparameter	94
Tabelle 17	Übersicht über die Reifungsintervalle der Längsschnittstudie	97
Tabelle 18	Übersicht über Reifungssprünge	98-99
Tabelle 19	Übersicht über Reifungssprünge, Selektion von fHRP II	100
Tabelle 20	Studienkollektiv Studienansatz 4	102-103
Tabelle 21	Akuter Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzregulation	104
Tabelle 22	Ebenen der Datenanalyse/Subgruppen, Studienansatz 5	106
Tabelle 23	Gestationsalterabhängigkeit GC ohne Berücksichtigung der Aktivität	107
Tabelle 24	Aufschlüsselung nach Aktivitätsniveau	108
Tabelle 25	Effekt des Zeitintervalls seit Exposition in utero	110
Tabelle 26	Gruppenverteilung der Fälle in Studienansatz 6a	111
Tabelle 27	Korrelationsanalyse in Studienansatz 6a	112
Tabelle 28	Verteilungen der Studiengruppe, Studienansatz 6b	116
Tabelle 29	Irrtumswahrscheinlichkeiten, Gruppenvergleich IUGR vs. Kontrollen	121

## **D     Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1F	Fetaler Aktivitätszustand ‚ruhiger Schlaf‘
2F	Fetaler Aktivitätszustand ‚aktiver Schlaf‘
4F	Fetaler Aktivitätszustand ‚aktives Wachsein‘
AC	Akzeleration (der Herzfrequenz)
AIF	Autonomer Informationsfluß
ANS	Autonomes Nervensystem
BM	Betamethason
bpm	‚beats per minute‘, Schläge pro Minute
Bit norm	Einheit des AIF
CTG	Kardiotokographie, Kardiotokogramm
cCTG	computerisiertes CTG
DC	Dezeleration (der Herzfrequenz)
fECG	fetale Elektrokardiographie
FFT	Fast Fourier Transformation
fHF	‘fetal high frequency band’, Frequenzband zwischen 0,4–1,7 Hz
fHR	‘fetal heart rate’, fetale Herzfrequenz
fHRP	‚fetal heart rate pattern, fetales Herzfrequenzmuster
fHRV	fetale HRV, fetale Schlag – zu – Schlag - Herzfrequenzvariabilität
fLF	‚fetal low frequency band‘, Frequenzband zwischen 0,08–0,2 Hz
fMCG	fetale Magnetokardiographie
fT	Femtotesla
fVLF	‚fetal very low frequency band‘, Frequenzband zwischen 0,005–0,08 Hz
GA	Gestationsalter
GC	synthetisches Glukokotikoid
GR	Glukokortikoidrezeptor
HF	‚high frequency‘ Band, Frequenzband zwischen 0,15 - 0,4 Hz
HFV	Herzfrequenzvariation (im CTG, zur Abgrenzung zur HRV s. dort)
HPA	‘hypothalamic-pituitary-adrenal’, hypothalamisch-hypophysär-adrenale (Achse der hormonellen Regulation)
HRV	Heart Rate Variability, Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz (Einheit der Frequenz, 1/s)

IGF-1	‚Insulin-like Growth Factor 1’
IGFBP	‚Insulin-like Growth Factor binding protein’
IU	‚international unit’
KLE	Kullback – Leibler - Entropie
LF	‘low frequency’ Band, Frequenzband zwischen 0,04 - 0,15 Hz
LRI	(medikamentöse) Lungenreifeinduktion
LTV	‘long term variation’ im computerisierten CTG
MR	Mineralcortikoidrezeptor
MCM	‘Maximum-Coherence-Matching’
mHR	mittlere Herzfrequenz (mean heart rate)
NN –Intervall	Schlagintervall zwischen zwei normalen Herzaktionen bei Sinusrhythmus
p.c.	post conceptionem
PE	Permutationsentropie
PI	Pulsatilitätsindex
p.m.	post menstruationem
pT	Pikotesla
RI	Resistance-Index
RMSSD	Square root of the mean squared differences of successive NN intervals
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SDNN	Standard deviation of all NN intervals
Sec	Sekunde
SGA	‘small for gestational age’
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	‚short term variation’ im computerisierten CTG

## **E Zusammenfassung**

Die Entwicklung der Anpassungsfähigkeit des Organismus an verschiedene Bedürfnisse, wechselndes Angebot und wechselnden Bedarf ist eine zentrale Leistung der fetalen Reifung. Träger dieser Leistung ist das Autonome Nervensystem (ANS). Die Veränderungen während der intrauterinen Entwicklung unterliegen einer zeitlichen Dynamik, die so später im Leben nie wieder erreicht werden. Dabei ist diese Reifung hochempfindlich gegenüber akuten und chronischen Störungen mit weit reichenden Folgen für das spätere Leben.

Die Reifung des ANS findet unter anderem ihren Ausdruck in der Anpassung des Herzzeitvolumens an den momentanen Bedarf, die in der fetalen Situation aufgrund der Kleinheit des Herzens in überwiegendem Maße durch die kontinuierliche Anpassung der Herzfrequenz erreicht wird. Somit ist die Herzfrequenz nicht nur der am besten zugängliche Parameter, um die Vitalität und das Wohlbefinden des Feten zu verifizieren, sondern sie eignet sich in ihrem Zeitverlauf als Surrogatmarker für die Funktionsweise des ANS.

Autonome Funktion ist gekennzeichnet durch das komplexe Zusammenwirken schneller und langsamer Regulationsrhythmen, deren Analyse die zeitliche Auflösung eines elektrophysiologischen Verfahrens der Herzfrequenzregistrierung und geeignete numerische Analysemethoden erfordert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die fetale Magnetocardiographie eingesetzt. Sie ermöglicht die Anwendung der fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (fHRV) auf Schlag-zu-Schlag Basis, deren Zeit- und Frequenzparameter und Komplexitätsmaße der Herzschlagzeitreihe sich als Reifungsmarker des fetalen ANS anbieten.

Physiologische Veränderungen des Herzfrequenzmusters treten mit ansteigendem Gestationsalter auf. Daneben zählt der fetale Aktivitätszustand zu den beiden Haupteinflussgrößen, von denen das Herzfrequenzmuster des gesunden Feten abhängig ist. Er wurde in dieser Arbeit durch die visuelle Beurteilung der vorliegenden Herzfrequenzverläufe abgeschätzt. Dem erwarteten Auftreten weiterer Phänomene, wie respiratorischer Sinusarrhythmie in Zusammenhang mit fetalen Thoraxexkursionen, Veränderungen der Herzschlagfolge aufgrund der mit dem Gestationsalter zunehmenden Herzgröße und einer wechselnden zeitlichen Dynamik der Reifung wurde durch entsprechende Parameterwahl und die Wahl von Querschnitt – und Längsschnittdesign bei der Durchführung der Studien Rechnung getragen.

Erstes Ziel dieser Arbeit ist die erstmalige quantitative Beschreibung der intrauterinen Reifung des ANS unter Berücksichtigung der genannten Entwicklungsphänomene beim unbeeinträchtigten und herzgesunden menschlichen Fetus auf Basis der fHRV.

Die fHRV steigt mit zunehmendem Gestationsalter an. Die intrauterine Reifung der autonomen Regulation ist jedoch kein linearer Prozess, sondern lässt charakteristische Reifungsintervalle erkennen:

1. Am Übergang vom II. zum III. Trimenon ist eine steile Zunahme der kurzen Rhythmen zu beobachten, gefolgt von steigender Gesamtvariabilität als Ausdruck zunehmender Regulationsfähigkeit. Im selben Zeitraum nimmt die Komplexität der Herzfrequenzmuster über längere Vorhersagehorizonte zu. Am Ende des II. Trimenons treten charakteristischerweise kurzzeitige Herzfrequenzdezelerationen als physiologische Phänomene auf, die zugunsten von Herzfrequenzakzelerationen um die 30. SSW verschwinden. Die Beobachtungen der Arbeit legen den Schluß nahe, dass die Kurve der Zunahme der Herzfrequenzvariation zwischen der etwa 29 – 32 SSW abflacht.

2. Es findet sich eine Diversifikation in den Parametern der fHRV mit zunehmendem Gestationsalter. Diese ist mit Herausbildung von zyklischen Wechseln fetaler Ruhe und fetaler Aktivität erklärbar, die durch ein unterschiedliches Ausmaß an fHRV gekennzeichnet und durch diese verifizierbar sind. Phasen fetaler Ruhe sind durch geringe Variation der fetalen Herzfrequenz charakterisiert. Sowohl die sympathische Aktivierung als auch deren vagale Modulation nehmen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter bei Betrachtung des Feten während aktiver Phasen zu. Die mittlere Herzfrequenz unterscheidet sich nicht zwischen beiden Aktivitätsniveaus des Feten, mit steigendem Schwangerschaftsverlauf nimmt sie ab.

3. Jenseits von 32 SSW bilden sich die fetalen Aktivitätszustände 1F bis 4F heraus. Mit zunehmender fetaler Aktivität nimmt die Sympathikusaktivierung zu. Sie ist charakterisiert durch eine Verschiebung der sympatovagalen Balance, eine signifikant höhere fetale Herzfrequenz und eine Regularisierung der Herzschlagreihe über kurze Vorhersagehorizonte (sympathische Trias).

4. Eine Zunahme im Frequenzspektrum der fHRV zwischen 0,4 – 1,7 Hz und eine Regularisierung der Herzschlagfolge sind hinweisend auf die Herausbildung von Phasen respiratorischer Sinusarrhythmie.

5. Mit steigendem Gestationsalter nimmt die Komplexität der Herzzeitreihe über sehr kurze Vorhersagehorizonte zu. Dies wird als Ausdruck der mit zunehmendem Wachstum des Herzens einhergehenden Variationsmöglichkeit des singulärem Schlagvolumens als zusätzliche Stellgröße der cardialen Funktion interpretiert.

Akute und chronische Stressreize verändern die Fähigkeit zu autonomer Regulation. Als definierter akuter Stressreiz wird in dieser Arbeit die intrauterine Exposition zu synthetischen

Steroiden, wie sie im Rahmen der medikamentösen Lungenreifeinduktion angewendet wird, betrachtet. Als charakterisierbarer, chronischer Stressreiz wird die Intrauterine Wachstumsrestriktion auf der Basis einer Plazentainsuffizienz untersucht.

Zweites Ziel dieser Arbeit ist die quantitative Beschreibung des Einflusses der genannten, definierten akuten und chronischen, klinisch relevanten Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation und deren Reifung.

1. Die akute Exposition zu synthetischen Steroiden führt zwischen 29 und 34 SSW zu einer akuten Suppression der sympathischen Trias. Der Effekt ist reversibel und wird abgelöst durch eine selektive Verminderung der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Aktivitätsphasen, die eine Woche nach Exposition nachgewiesen werden und von klinischer Relevanz sein kann. Im Gegensatz hierzu unterdrückt intrauterine Steroidexposition jüngerer Feten zwischen 23 und 29 SSW die bei gesunden Feten zu beobachtende sympathovagale Aktivierbarkeit während aktiver Phasen für bis zu eine Woche nach Exposition.

2. In Analogie zum klinischen Konzept der Intrauterinen Wachstumsrestriktion lassen sich hinsichtlich der autonomen Beanspruchung zwei Gruppen unterscheiden: frühe und späte Wachstumsrestriktion. Frühe Wachstumsrestriktion geht mit verminderter fHRV als Ausdruck eingeschränkter autonomer Regulationsfähigkeit einher. Die Daten suggerieren, dass die intrauterine Mangelversorgung zu einer verstärkten Beanspruchung des Sympathikus auf Kosten vagaler Modulation führt, die vom Schweregrad der Störung abhängig ist. Späte Wachstumsrestriktion hingegen führt lediglich zu einer betonten Verminderung der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Phasen im Vergleich zum Normalkollektiv. Dies und die geringere Vorhersagbarkeit des Folgeschlages während fetaler Aktivitätsphasen sprechen dafür, dass die Feten mit eingeschränkter Versorgung regulatorisch einem überhöhten Ressourcenverbrauch durch ‚Luxusphänomene‘ wie Atemexkursionen des Thorax oder sympathisch vermittelter Bewegungsaktivität entgegenwirken.

Es konnte gezeigt werden, dass sich unter Anwendung entsprechender a-priori Kenntnisse die fHRV als Surrogatmarker der autonomen Entwicklung eignet. Die gefunden Ergebnisse sind vom entwicklungsphysiologischen Standpunkt aus betrachtet einzigartig und erlangen Bedeutung in der Betrachtung fetaler Überwachungsmethoden in der klinischen Routine. Angesichts der Ergebnisse kann die Methode in Zukunft einen entscheidenden Beitrag bei der Beantwortung bisher ungeklärter Fragen der Perinatalmedizin leisten, da bei gestörter intrauteriner Reifung oder gestörtem intrauterinem Milieu die autonome Regulation immer mitbetroffen ist.

## **F      Habilitationsschrift**

### **1. Einleitung**

#### **1.1. Einführung in das Thema**

Die fetale Herzfrequenz (fetal heart rate – **fHR**) ist die primäre Variable der Kontrolle der Herzfunktion des ungeborenen Kindes. Sie steht unter dem Einfluss des sich entwickelnden autonomen Nervensystems (**ANS**). FHR Monitoring ermöglicht die kontinuierliche Verifizierung der Vitalität, der Gesundheit und des Wohlbefindens des Feten (Miller et al., 1996).

Aufgrund der anatomisch kleinen Verhältnisse ist die Fähigkeit des Feten, das Herzzeitvolumen über eine Variation des singulären Herzschlagvolumens zu adaptieren, begrenzt (deVore, 2005; Kiserud 2009). Damit wird die fHR zur wichtigsten Regulationsstrecke des ANS im sich entwickelnden und wachsenden Organismus.

Die fHR ist der am leichtesten nicht-invasiv zugängliche funktionelle Parameter des Feten. Ihre Analyse liefert somit entscheidende Informationen über die Entwicklungsstadien des ANS im Schwangerschaftsverlauf.

Die Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability - **HRV**) repräsentiert diese der Analyse zugängliche Möglichkeit des Organismus, durch kontinuierliche regulative Anpassung der Herzfrequenz auf sich ändernde Verhältnisse zu reagieren. Sie wird als Messgröße der neurovegetativen Regulation, die den Einfluss sympathischer und parasympathischer Modulation widerspiegelt, betrachtet (Task Force, 1996). Die fetale Herzfrequenzvariabilität (fetal heart rate variability - **fHRV**) unterliegt zusätzlich gestationsbedingten Veränderungen, die auf Reifung der Anteile des ANS sowie auf zunehmender Integration und Reifung der Organsysteme beruhen.

Die überwiegende Mehrzahl der Daten, die über die Entwicklung der fHR Regulation in der Vergangenheit erhoben wurden, stammen aus der Analyse mittels Doppler-Ultraschall-basierender Kardiotokographie-Systeme (Kardiotokographie – **CTG**) erhobener Daten. Methodenimmanent kommt es bei Anwendung des CTG zu einer Einschränkung der zeitlichen Auflösung bei der Herzfrequenzanalyse (Dawes, 1994). Im Gegensatz hierzu bieten elektrophysiologische Verfahren des Herzfrequenz-Monitorings die Möglichkeit, den Zeitpunkt der ventrikulären Erregungsausbreitung anhand des QRS-Komplexes millisekundengenau zu bestimmen und somit die Schlag-zu-Schlag-Variabilität der fHR zeitlich aufzulösen (Wakai et al., 1993; Peters et al., 2001). Damit werden auch höherfrequente Modulationsrhythmen der Analyse zugänglich (David et al., 2007). Eine elektrophysiologische Methode des fHR-Monitoring bietet somit die Chance, unsere



Kenntnis über die Entwicklung des fetalen ANS zu erweitern. Als elektrophysiologische Methoden des fHR-Monitoring kommen die fetale Elektrokardiographie (**fECG**) und die fetale Magnetokardiographie (**fMCG**) in Betracht. (siehe zu den Methoden des Herzfrequenzmonitorings Abschnitt 1.3.). Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen fand als Basismethode die fMCG Anwendung.

## **1.2. Fetale Herzphysiologie**

Erste rhythmische myokardiale Aktionen können am 22. Tag post conceptionem (**p.c.**) beobachtet werden, somit in der 5. Woche post menstruationem (**p.m.**). Primär generieren die Myokardzellen ein Aktionspotential welches über gap junctions weitergeleitet wird (Larsen, 1997). Die Depolarisationsrate variiert in den verschiedenen Herzregionen, die höchste Rate kennzeichnet die Schrittmacherregion. Der Sinusknoten entwickelt sich als erster Anteil des Erregungsleitungssystems an seiner typischen Lokalisation und übernimmt ab dem 30. Tag p.c. die Schrittmacherfunktion (Wigglesworth, 1988). Die weitere Differenzierung erfolgt in cranio – caudaler Richtung. Zwischen Tag 35 und 42 p.c. werden der Atrioventrikularknoten und das His' Bündel abgrenzbar (Steding und Seidl, 1979). Die Schrittmacherfunktion des fetalen Herzens migriert somit um die 8. Schwangerschaftswoche p.m. vom atrio-ventricularen zum sino-atrialen Ring (Anderson et al., 1977). Im folgenden Zeitraum sind akzessorische Erregungsleitungen ein temporäres physiologisches Phänomen des fetalen Herzens, die von der 18. Schwangerschaftswoche (**SSW**) an wieder degenerieren (Knierim und Mecking, 1983).

Ab dem 52. Tag p.c. sind ein atrialer sowie ein ventrikulärer Erregungsablauf voneinander abgrenzbar. Von der 16. SSW an kommt es zu einer funktionellen Reifung des Schrittmachersystems (Shenker, 1979).

Sympathische und parasympathische Nervenfasern sind ab dem 42. – 44. Tag p.c. identifizierbar und vernetzen sich während der folgenden 14–16 Tage. Die fetale Herzfrequenz steigt von ungefähr 125 **bpm** (beats per minute) auf 175 bpm zwischen der 6. und 9. SSW an. Danach kommt es bis zur 14. SSW wieder zu einem Abfall der fetalen Herzfrequenz bis auf ca. 160 bpm (Matias et al., 2000).

In der frühen Schwangerschaft wird ein Überwiegen des Einflusses des sympathischen Anteils des ANS auf die fHRV beschrieben, während im späteren Schwangerschaftsverlauf zunehmend der parasympathisch modulierte Anteil Einfluss nimmt. Darüber hinaus wird postuliert, dass humorale Faktoren beim menschlichen Feten im Gegensatz zu den nervalen

Einflüssen des ANS eine untergeordnete Rolle bei der Regulation der Herzfrequenz spielen (Lagercrantz, 1994).

### **1.3. Methoden der Herzuntersuchung**

Aktuell kommen vier verschiedene Verfahren zur Überwachung der fetalen Herzaktion im Schwangerschaftsverlauf zur Anwendung: die Kardiotokographie (CTG), die Echokardiographie, die intrapartuale und transabdominale Elektrokardiographie (fECG) sowie die fetale Magnetokardiographie (fMCG). Durch Anwendung einer elektrophysiologischen Methode lässt sich die konventionelle ultraschallbasierte Technologie der Kardiotokographie um die Analyse der fetalen Schlag-zu-Schlag-Variabilität und Arrhythmiediagnostik erweitern. Im Schwangerschaftsverlauf stehen hierfür die transabdominelle (nicht-invasive) fetale Elektrokardiographie und die fetale Magnetokardiographie zur Verfügung.

#### **1.3.1. Kardiotokographie, CTG**

Die am breitesten angewandte Methode ist die ultraschallbasierte Kardiotokographie, bei welcher ein 1,5 MHz (Hertz) Doppler Ultraschallsignal genutzt wird, um periodische Veränderungen der fetalen Herzwandbewegungen zu registrieren. Diese Überwachungsmethode lässt eine Beurteilung des fetalen Befindens anhand semiquantitativer visueller Kriterien sowohl während der Schwangerschaft als auch unter der Geburt zu. Die Analyse der spontanen fetalen Herzfrequenzvariation (**HFV**, sog. ‚Non – Stress – Test‘, Evertson et al., 1979) umfasst in der klinischen Routine im allgemeinen 1. die basale Herzfrequenz (langfristigen HFV) 2. die Oszillationsfrequenz und 3. Oszillationsbandbreite (kurzfristige HFV) und 4. die Herzfrequenzakzerelationen bzw. 5. Herzfrequenzdecelerationen (mittelfristige HFV) in ihrem zeitlichen Bezug zu fetalen Bewegungen und zur Wehentätigkeit (Fischer et al., 1981; Dawes et al. 1991). Der Non – Stress – Test eignet sich aufgrund seines hohen negativem Prädiktivwertes in erster Linie zum Ausschluss einer Störung (Flynn et al. 1982; Shalev und Weiner, 1993, Thacker und Berkelmann, 1986).

Die CTG ist aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit und vergleichsweise geringen Kosten die klinische Standardmethode zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenz als zeitlich veränderliche Zustandsvariable des ungeborenen Kindes.

Eine zusätzliche Rechneranalyse kann die Inter- und Intra- Observervarianz deutlich reduzieren (Dawes et al. 1991, Farmakides und Weiner, 1995). Dabei korreliert besonders die

Kurzzeitvariabilität mit dem fetalen Outcome und ist bei metabolischer Azidose und folgendem intrauterinen Fruchttod stark verringert (Dawes et al., 1992).

### **Abbildung 1 Kardiotocographie**

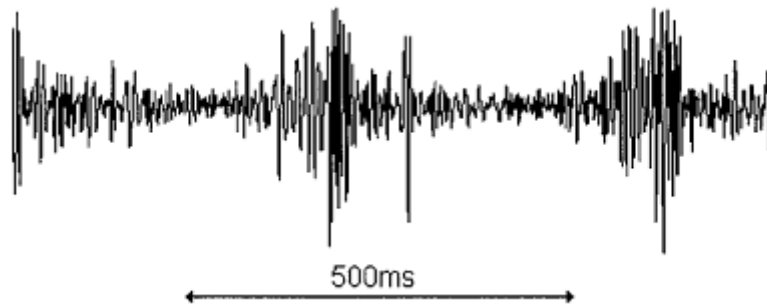


Abbildung 1 (zu Illustrationszwecken entnommen aus Peters et al., 2001) zeigt die Struktur des Reflexionssignals, wie es im Rahmen der CTG aufgezeichnet und verarbeitet wird. Das Gerät generiert eine Hüllkurve und errechnet anhand einer Autokorrelationsfunktion eine mittlere Herzfrequenz über 5 – 11 fetale Herzschläge (Pardey et al., 2002)

Aufgrund der eingeschränkten zeitlichen Auflösung und der zur Anwendung kommenden Autokorrelation der Herzfrequenz fehlt der Methode die zeitliche Genauigkeit der Herzschlagabfolge, die für eine fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse auf Basis der exakten Schlag-zu-Schlag Abstände notwendig ist (Peters et al., 2001) (Abbildung 1).

### **1.3.2. Fetale Echokardiographie**

Die fetale ultrasonographische Echokardiographie ist der anerkannte klinische Standard zur Diagnose morphologischer kongenitaler Herzfehler und fetaler Arrhythmien. Die zeitliche Auflösung der Methode ist ebenfalls sehr grob. Informationen zur Beurteilung des Erregungsablaufes anhand einer Erregungskurve können nicht gewonnen werden. Allerdings bleibt dieses Untersuchungsverfahren hochspezialisierten Untersuchern vorbehalten und ist wesentlich durch Bewegungen und Position des Feten beeinflussbar.

### **1.3.2. Fetale Elektrokardiographie, fECG**

Die intrapartuale Elektrokardiographie abgeleitet über eine Kopfelektrode nach Ruptur der Fruchtblase stellt eine anerkannte methodische Ergänzung zur Erkennung fetalen Stresses und zur Analyse des T/QRS Verhältnisses sowie zur Beurteilung des ST-Segments unter der Geburt dar (Johanson et al., 1992).

Die transabdominelle Ableitung des fECG wurde in der Vergangenheit mit gutem Erfolg zwischen der 22. und 27. SSW eingesetzt (Lewis, 2003). Ist die Detektion der R-Zacke im Rohsignal möglich, kann diese zur weiteren Signalverarbeitung herangezogen werden. Es handelt sich um eine nicht-invasive, passive Methode ohne Risiko für Mutter und Fetus. Das fECG wird durch zwei wesentliche Aspekte in seiner Anwendbarkeit eingeschränkt: (1) Es ist eine ausgeprägte Überlappung mit dem mütterlichen EKG Signal in denselben Aufzeichnungskanälen zu beobachten und (2) zwischen der 27. und etwa 35. SSW wird das fECG an der mütterlichen Bauchoberfläche durch die Vernix caseosa mit einer Leitfähigkeit von lediglich  $10^{-5}$  to  $10^{-6}$  S/m (zum Vergleich Fruchtwasser  $\sim 1.5$  S/m, Weichteilgewebe  $\sim 0.15$  S/m) stark abgeschwächt (Stinstra und Peters, 2002; Wakai et al., 2000; Quinn et al. 1994). Die methodischen Verbesserungen neu entwickelter fECG-Systeme bedürfen zum Zeitpunkt dieser Arbeit der kritischen Validierung an größeren Patientinnenkollektiven (Graatsma et al., 2009).

### **1.3.3. Fetale Magnetokardiographie, fMCG**

Die fetale Magnetokardiographie (fMCG) nutzt das in Zusammenhang mit der Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen entstehende biomagnetische Feld. Sie konnte seit ihrer erstmaligen Beschreibung durch Kariniemi et al. im Jahre 1974 zu einer Methode klinisch orientierter Forschung entwickelt werden (Kariniemi et al., 1974). Die fMCG ist die einzige nicht invasive Methode, die mit einer hohen Genauigkeit und einem günstigen Signal-Rausch-Verhältnis von der 20. SSW an die Analyse des Herzfrequenzmusters und des kardialen Reizleitungssystems des Feten erlaubt (van Leeuwen et al., 2004; Peters et al., 2001).

Die drei bisherigen Schwerpunkte lagen auf der Beschreibung des normalen PQRST-Komplexes und die Aufnahme der gestationsalterabhängigen Normkurve der Entwicklung der Herzzeitintervalle, die Untersuchung fetaler Arrhythmien, und Studien zur Herzfrequenzvariabilität (Stinstra et al., 2002, van Leeuwen et al., 1999a, b) (Abbildung 2). Hierbei bietet die fMCG gegenüber der Aufzeichnung des fetalen ECG von der mütterlichen Bauchdecke (Pardi et al., 1986) zwei wesentliche Vorteile: Durch die direkte Aufzeichnung des magnetischen Feldes im Gegensatz zum volumengeleiteten Elektrokardiogramm und die räumliche Auflösung der modernen Multikanalsysteme ist eine bessere Trennung des fetalen vom Signal maternalen Ursprungs möglich. Des Weiteren wird das fMCG vom isolierenden Effekt der Vernix caseosa zwischen der 27. und 35. Schwangerschaftswoche nicht beeinflusst (Oostendorp und Osterom, 1991; Stinstra und Peters, 2002).

## Abbildung 2 Informationsgehalt der fetalen Magnetokardiographie

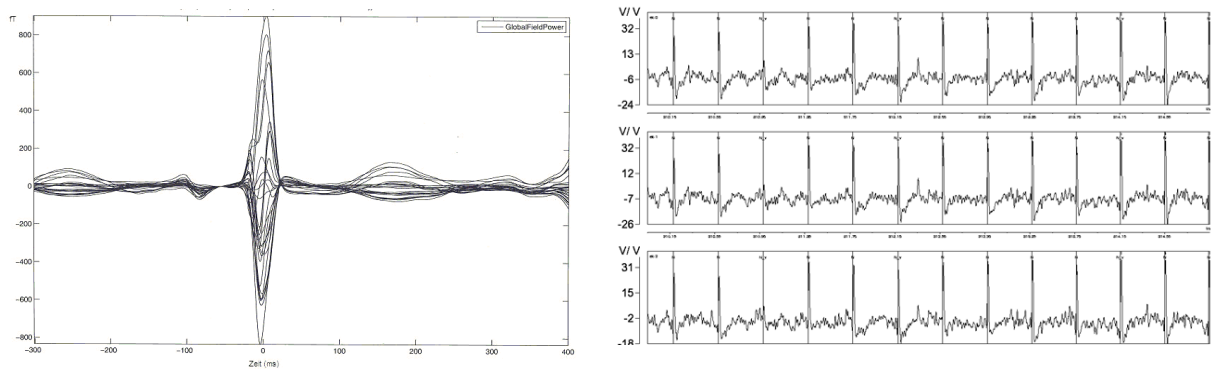


Abbildung 2 zeigt zu Demonstrationszwecken die gemittelte Herzerregungskurve anhand von ca. 1000 gemittelten Herzaktionen in der fMCG (links) sowie den Rhythmusstreifen der fetalen R-Zacken über 5 Sekunden Aufzeichnungsdauer des (rechts).

Die früheste Beschreibung einer erfolgreich durchgeführten fMCG datiert aus der 13. SSW p.m. (Dunjaiki und Peters, 1995). Unterhalb 20 SSW sind die Detektionsraten insgesamt als gering einzustufen, jenseits davon ist in einem gut etablierten und standardisierten Setting und bei Nutzung eines modernen Multikanalsystems (siehe 1.4.) die Folge von R-Zacken im Regelfall verlässlich und mit dem Gestationsalter (**GA**) zunehmender Amplitude zu erheben (Menendez et al., 1997, van Leeuwen et al., 2004).

In der Zwischenzeit existieren Standards zur Durchführung und Auswertung der fetalen Magnetokardiographie (Grimm et al., 2003). Diese Standards wurden eingeführt, um die internationale Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse trotz unterschiedlicher genutzter technischer Voraussetzungen zu verbessern und die Einschätzung der Qualität der durchgeführten Untersuchungen zu erleichtern. Zur Lokalisation des fetalen Herzens wird die Nutzung einer Ultraschalluntersuchung unmittelbar vor Beginn der Aufzeichnung empfohlen (Sturm et al., 2004). Eine Aufzeichnungsdauer von 5 Minuten gilt als Minimalanforderung zur Durchführung der fHRV angegeben. Die Abtastrate bei der Aufzeichnung sollte eine zeitliche Auflösung von 1 ms zulassen.

## 1.4. Physikalische und biologische Grundlagen des Biomagnetismus

### 1.4.1 Entstehung und Charakter des biomagnetischen Feldes

Eine bewegte elektrische Ladung erzeugt ein sie umgebendes Magnetfeld. Dieser elementare Effekt leitet sich aus dem zweiten Maxwell'schen Gesetz ab, dessen Vereinfachung für zeitunabhängige elektrische Felder zur Ableitung des Biot – Savart – Gesetzes führt (siehe Berkov, 1998). Damit ist die quantitative Beschreibung des einen geraden Stromfluss umgebenden Magnetfeldes möglich.

Das umgebende Magnetfeld umschließt den geraden Stromfluss konzentrisch, die Richtung der Feldlinien ist gegeben durch die so genannte ‘Rechte – Hand – Regel’ (Hari, 1990).

Die Ursache einer gerichteten Bewegung von Kationen und Anionen, den Trägern elektrischer Ladungen im Gewebe, ist die lokale Verschiebung des transmembranen Potentials bei der Zelldepolarisation (Abbildung 3). Es kommt zu einem durch die Zellform vorgegebenen, gerichteten, intrazellulären Stromfluss und, da die Gesamtladung des Systems unverändert bleibt, zu Ionenausgleichsbewegungen im Volumenleiter des Extrazellularraums (Elbert, 1998). Dessen Leitungseigenschaften beeinflussen die bioelektrischen Potentiale, die mittels Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden können (Martin, 1991, Sarvas, 1987).

Im Volumenleiter löschen sich die entstehenden Magnetfelder zu einem großen Teil aus (Swinney and Wikswo, 1980). An der Körperoberfläche austretende Felder sind sehr klein und werden erst messbar, wenn räumlich konzentriert in einer großen Anzahl von tangential zur Oberfläche stehenden Zellen simultan gleichgerichtete elektrische Erregung entsteht (Abbildung 3) (Elbert, 1998, Martin, 1991).

### Abbildung 3 Entstehung biomagnetischer Felder

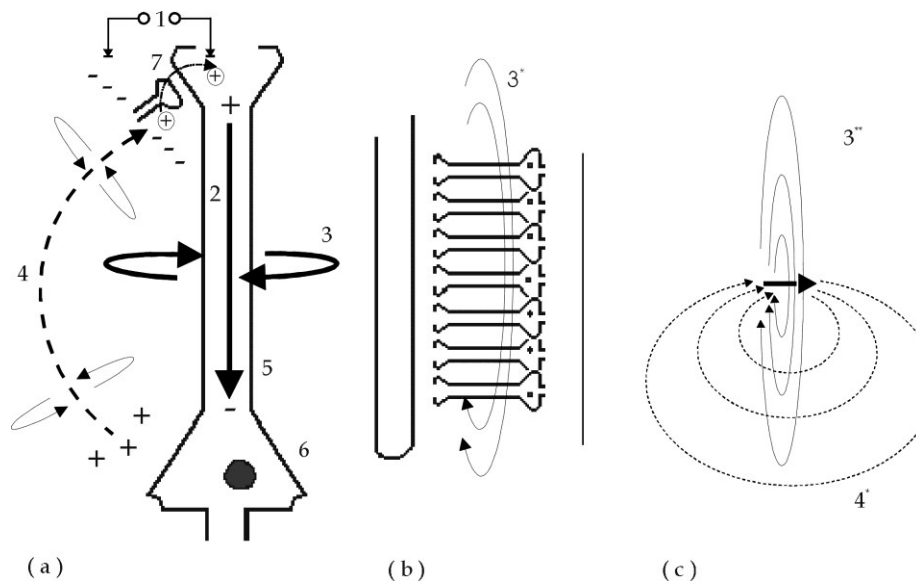


Abbildung 3 ist der eigenen Dissertation (Schneider, 2003) entnommen und veranschaulicht die Entstehung biomagnetischer Felder am Beispiel der corticalen Pyramidenzellen im Gehirn. Analog ist die Entstehung des cardialen Magnetfeldes zu erklären: Kommt es zeitgleich zu einer elektrischen Erregung gleichsinnig ausgerichteter Zellen, so resultiert ein intrazellulärer Ionenstrom (2), den ein konzentrisches Magnetfeld umgibt (3). Während dieses aufgrund der anatomisch vorgegebenen Zellausrichtung ausreichend intensiv ist, um auch ausserhalb des Körpers messbar zu werden, heben sich die infolge des extrazellulären Ausgleichstromes (4) entstehenden Magnetfelder gegenseitig weitgehend auf. Die weiteren Beschriftungen sind für das Verständnis der Abbildung in Bezug auf die Entstehung des fMCG nicht relevant, auf ihre Wiedergabe wurde daher aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

Die beschriebene Anordnung entspricht dem Konzept eines elektrischen Dipols und damit auf Grundlage der Maxwell-Gleichungen einem magnetischen Dipol (Abbildung 3) (siehe Berkov, 1998). Bei ausgeglichener Gesamtladung sind positive und negative Ladungen im System ungleichmäßig verteilt. Die räumliche Trennung von extrazellulärem Volumenleiterstrom und intrazellulärem Strom führt zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Stromdichte (Abbildung 3) mit den in der Abbildungslegende beschriebenen Folgen für das Auftreten und die Messbarkeit der entstehenden Magnetfelder. Biomagnetische Felder sind sehr inhomogen. Ihre Feldstärke fällt mit dem Abstand,  $r$ , von der Quelle im Verhältnis  $r^{-2}$  bis  $r^{-3}$  ab (Nowak, 1998).

Herzmuskelfasern besitzen wie alle erregbaren Strukturen ein Ruhepotential und reagieren auf überschwellige Reizung mit einem Aktionspotential. Da die Myokardzellen des Vorhofes und des Ventrikels ein funktionelles Synzytium bilden, sind sie in der Lage, dieses Aktionspotential ungemindert fortzuleiten.

Das Ruhepotential des Myokards beruht hauptsächlich auf einer höheren intrazellulären Kaliumkonzentration, die durch eine elektrogene Natriumpumpe aufrechterhalten wird. Im Ruhezustand besteht im intrazellulären Kompartiment eine negative, im Extrazellularraum dagegen eine positive Ladung (Antoni, 1993; Schrader 2001).

Eine rasche Erhöhung der Natriumleitfähigkeit führt zu einem starken Einstrom von Natriumionen in das Zellinnere. Die verzögert und langsamer abklingende Erhöhung der Kalziumleitfähigkeit ist für den depolarisierenden Einwärtsstrom von Kalziumionen verantwortlich. Parallel dazu tritt eine verminderte Kaliumleitfähigkeit auf, die den repolarisierenden Kaliumauswärtsstrom reduziert (Trautwein, 1981). Durch abnehmende Kalziumleitfähigkeit bei ansteigender Kaliumleitfähigkeit erfolgt die Repolarisation des Myokards (Antoni, 1993; Schrader 2001).

Während des Beginns und der Ausbreitung der Erregung entlang des funktionellen Synzytiums entstehen Potentialunterschiede zwischen erregten und nicht erregten Anteilen, die zu intrazellulär gerichteten Bewegungen von Kationen und Anionen führen. Dieser elektrische Stromfluss erzeugt das Magnetfeld, das mittels Magnetokardiographie erfasst werden kann (Menendez et al., 1998).

### **1.4.2. Messung des biomagnetischen Feldes**

Um Magnetfelder der erwarteten Stärke zu messen, müssen zwei wesentliche Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Das verwendete Messgerät muss eine ausreichende Empfindlichkeit besitzen, um diese geringen magnetischen Feldstärken nachzuweisen.
2. Störungen der Messungen durch allgegenwärtige geomagnetische und zivilisationsbedingte Felder müssen durch geeignete Standortwahl und entsprechende magnetische Abschirmung minimiert werden.

#### **1.4.2.1. Superconducting Quantum Interference Devices (SQUID)**

SQUID - Sensoren sind die empfindlichsten bekannten Sensoren für Magnetfelder (Jenks, 1997).

Supraleiter zeichnen sich durch die Eigenschaft aus, unterhalb einer kritischen Temperatur,  $T_c$ , Strom bis zu einer kritischen Stromstärke,  $I_c$ , ohne elektrischen Widerstand zu leiten. Nach der Theorie von Bardeen, Cooper und Schrieffer (BCS-Theorie) bilden sich in einem solchen Supraleiter Elektronenpaare gleichen Energieniveaus (sog. Cooper-Paare), die alle einer gemeinsamen, makroskopischen Wellenfunktion gehorchen (Bardeen et al., 1975). Die widerstandslose Leitfähigkeit bewirkt, dass ein externes Magnetfeld in einem supraleitenden Ring einen Suprastrom induziert, durch den das ursächliche Magnetfeld aus dem Ring verdrängt wird. Die Besonderheit dieses, Meissner-Ochsenfeldt-Effekt genannten, Phänomens ist, dass der magnetische Fluss als ganzzahliges Vielfaches des magnetischen Flussquantums konserviert wird (Jenks, 1997).

Die Cooper-Paare sind aufgrund ihrer Wellenfunktion in der Lage, auch durch eine sehr dünne, nicht-supraleitende 'Schwachstelle' (weak link) in einem supraleitenden Ring zu tunneln und damit den Suprastrom aufrechtzuerhalten. Durch diesen Josephson-Kontakt ergibt sich eine Phasendifferenz in der Wellenfunktion, die von einem Hintergrundstrom (bias-current) und einem äußeren Magnetfeld abhängig ist und in Periodizität zum magnetischen Flussquant ein messbares Signal ergibt (Jenks, 1997).

#### **1.4.2.2. Verringerung externer Störungen**

Die Verminderung von Störeinflüssen kann durch die Anwendung von Gradiometern und durch den Einsatz magnetisch abgeschirmter Kammern realisiert werden (Nowak, 1998).

Der Grundaufbau eines Gradiometers erster Ordnung besteht aus der Reihenschaltung einer Mess- und einer Referenzspule mit gegensinniger Wicklung. Wirkt ein weitgehend



homogenes äußeres Magnetfeld in beiden Spulen, so löschen sich die induzierten Ströme entgegengesetzter Richtung aus. Der zwischen beiden Spulen bestehende Gradient des Magnetfeldes hingegen bewirkt einen Nettostrom, der genutzt werden kann, um in einer nachgeschalteten Überträgerspule das externe Magnetfeld für den SQUID – Sensor zu liefern (Nowak, 1998).

Die Wände magnetisch geschirmter Kammern sind im allgemeinen aus mehreren Schichten ‘flusskonzentrierenden’  $\mu$  - Metalls, gegebenenfalls im Wechsel mit leitenden Wandschichten aus Kupfer oder Aluminium aufgebaut. Diese leitenden Schichten bewirken eine Abschwächung äußerer Magnetfelder durch die Entstehung interferierenden Wechselstromes (Nowak, 1998).

## **1.5. Neurovegetative Entwicklung des Feten**

### **1.5.1. Fetale Herzfrequenzvariation und Gestationsalter**

Da die Herzfrequenzvariation im Grundsatz ein Spiegelbild der autonomen Funktion darstellt, ist davon auszugehen, dass sie durch die gleichen Faktoren beeinflusst wird, wie die autonome Funktion selbst: Körperlage, Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Belastung, Tageszeit, Atemtätigkeit, Störungen der Homöostase wie erhöhte Temperatur oder Flüssigkeitsmangel, Erkrankungen mit Einfluss auf die kardiovaskuläre oder neurologische Funktion (z. B. Herzinfarkt, diabetische Neuropathie; Task Force, 1996) und den Einfluss kardiotroper Pharmakologika (Löllgen, 1999). Daneben werden kardial bedingte Störungen der Erregungsbildung oder –ausbreitung in der Herzfrequenzvariation sichtbar und können deren Interpretation als Marker des ANS verfälschen oder sogar unmöglich machen.

Was für den geborenen Menschen gilt, gilt natürlich auch für den Feten in utero bzw. kann im Zweifelsfall nicht ausgeschlossen werden: mütterliches Fieber führt zu fetaler Tachykardie, der Einsatz kardiotroper oder zentralwirksamer Medikamente ist im CTG ablesbar (z.B. Betamimetika, Opiate), die mütterliche Position beeinflusst das Herzfrequenzmuster im CTG (Tamas et al., 2007; Cito et al., 2005; Schneider KT et al., 1991). In ihrer Studie zu Einflussfaktoren auf die fetale Herzfrequenzvariabilität aus kurzen fMCG Aufzeichnungen fanden Lange et al. keine Geschlechtsunterschiede und bei alleiniger Betrachtung der Tageszeit zwischen 08:00 Uhr morgens und 18:00 Uhr abends keine Unterschiede in der fHRV (Lange et al., 2005). Auch fetale Verhaltensbeobachtungen fanden keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen (Robles De Medina et al., 2003).

Langzeitbeobachtung von Feten über den gesamten Tagesverlauf zeigten ihrerseits in der zweiten Schwangerschaftshälfte tageszeitrhythmische (diurnale) Schwankungen der fetalen

Herzfrequenzmuster und Bewegungsaktivität mit einem Minimum in den Morgenstunden und einer Zunahme am Nachmittag und Abend (DeHeus et al., 2008; deVries et al., 1987, Visser et al., 1982). Daneben beschrieben deVries et al. eine Korrelation mit dem Abstand zur letzten mütterlichen Mahlzeit (deVries et al., 1987). Fetale Thoraxexkursionen treten beim reifen Feten häufig auf. Sie sind in unterschiedlicher Quantität während verschiedener fetaler Aktivitätszustände nachweisbar (siehe hierzu Abschnitt 1.5.2.) (Mulder et al., 1994).

Diese Begleitfaktoren sind bei der Konzeption von Untersuchungen zur fetalen Reifung des ANS zu berücksichtigen und bei der Interpretation der Daten zu beachten.

Der Charakter eines fetalen Herzfrequenzmusters ist in der Hauptsache abhängig vom Gestationsalter der Schwangerschaft und dem mit ersterem in Zusammenhang stehenden fetalen Aktivitätszustand (siehe hierzu Abschnitt 1.5.2.).

Betrachtet man die Entwicklung des Feten anhand der Veränderungen des Herzfrequenzmusters, so ist die zu erwartende Reifung offensichtlich (Abbildung 4):

**Abbildung 4 Herzfrequenzmuster im Schwangerschaftsverlauf**

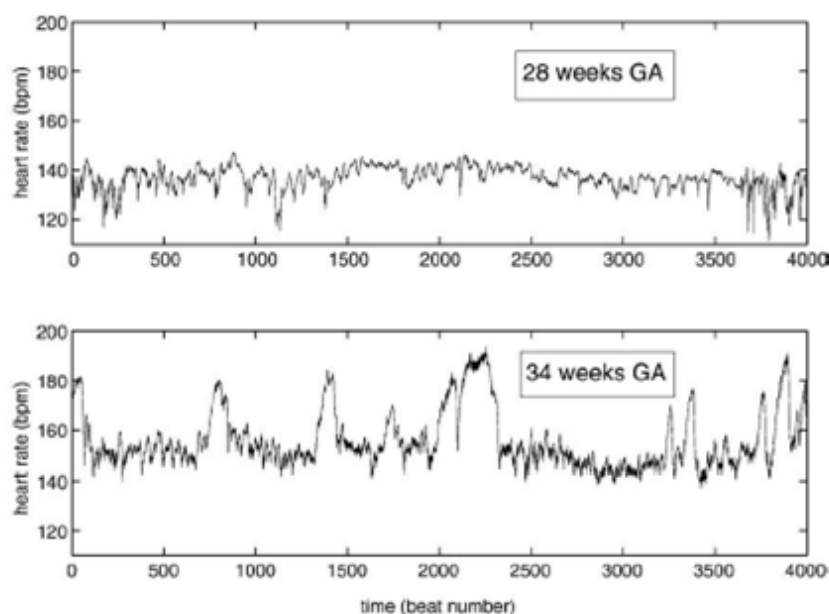
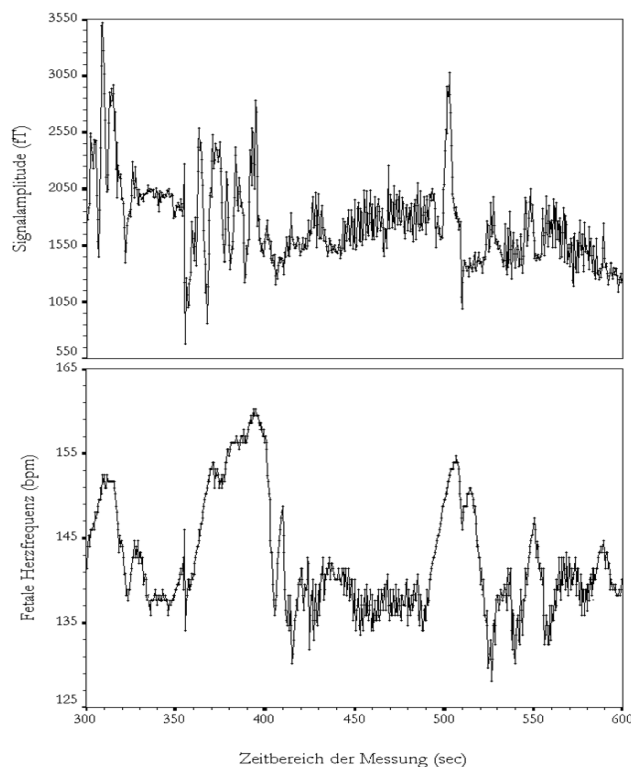


Abbildung 4 zeigt exemplarisch den Herzfrequenzverlauf gesunder Feten über 30 min zum Zeitpunkt des Überganges vom II. zum III. Schwangerschaftstrimester (obere Abbildung) und in etwa zur Mitte des III. Schwangerschaftstrimesters.

Mit zunehmender Reifung kommt es zur Ausbildung typischer Herzfrequenzmuster. Die mittlere fetale Herzfrequenz nimmt ab dem zweiten Trimester zum Termin hin stetig ab (Pillai und James, 1990a). Parallel dazu kommt es zu einer Steigerung der Variation der Herzfrequenz, die sich in der konventionellen CTG als Verbreiterung der

Oszillationsbandbreite darstellt (Pillai und James, 1990; Ohta et al., 1999). Typisch für die Mitte der Schwangerschaft ist das Auftreten kurzzeitiger Sinusbradykardien, die als Zeichen der Unreife des Sinusknotens interpretiert werden (van Leeuwen et al., 1999). Zwischen der 20. und 30. SSW steigt die Auftretenswahrscheinlichkeit von Herzfrequenzakzelerationen stetig an (Pillai und James, 1990) und die zeitliche Assoziation zwischen fetalen Bewegungen und Herzfrequenzakzelerationen wird stabil (DiPietro et al., 1996; Schmidt et al., 1985; Groß et al., 1988). Jenseits der etwa 32 SSW zeigen Feten im CTG typischerweise die Herzfrequenzmuster, die im Rahmen des FIGO Scores (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schneider et al., 2008) als dem derzeit gängigsten klinischen Interpretationsschema die Formalkriterien unbeeinträchtigten fetalen Wohlbefindens ausdrücken. Daneben lassen sich im Herzfrequenzmuster Episoden Respiratorischer Sinusarrhythmie (**RSA**) finden (Abbildung 5)

**Abbildung 5 Aktokardiogramm**



Die Abbildung wurde erstellt anhand von Daten, die freundlicherweise von R.T. Wakai, Dept. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, U.S.A. zur Verfügung gestellt wurden. Sie zeigen im unteren Bild den Herzfrequenzverlauf und im oberen Bild die damit assoziierten Veränderungen der Signalamplitude des fMCG. Aus den zeitlichen Assoziationen zwischen beiden Abbildungen lassen sich die typischen, mit Bewegungen assoziierten Herzfrequenzmuster und Herzfrequenzoszillationen wie sie typischerweise im Rahmen der RSA vorkommen, darstellen.

### 1.5.2. Entwicklung neurovegetativer Verhaltenszustände

Mit steigendem GA entwickelt der menschliche Fetus in zunehmendem Maße synchronisierte Muster neurovegetativen Verhaltens (Nijhuis et al., 1982; Pillai und James, 1990b). Diese Synchronisierung fetaler Verhaltensvariablen ist ein Ausdruck der Integrität der Reifung des Feten (DiPietro et al., 1996).

Zyklische Wechsel von Ruhe und Aktivität wurden beginnend mit 23 SSW beschrieben (Pillai und James, 1990a, b) (Abbildung 6).

### Abbildung 6      Fetale Ruhe und Aktivitätszyklen

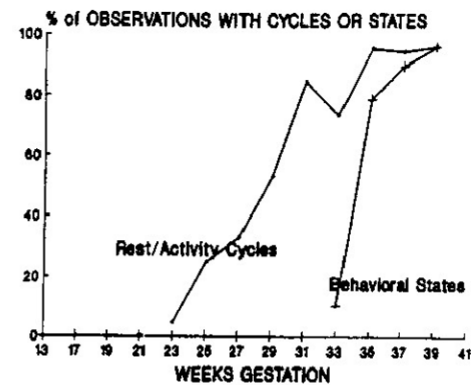


Figure 2. The percentage of recordings containing rest-activity cycles and behavioral states.

Die Abbildung 6 wurde entnommen aus Pillai und James 1990a. Sie dient der Illustration der Entwicklung fetaler Ruhe- und Aktivitätsphasen, wie sie aus Langzeitobservationen gesunder Feten mittels CTG und Ultraschall ab dem II. Schwangerschaftstrimester gewonnen wurden.

Dabei stützte sich die Charakterisierung der fetalen Verhaltensentwicklung vorwiegend auf die Analyse der fetalen Herzfrequenzmuster, die Beobachtung von Körper- und Augenbewegungen und die Reaktion auf externe Stimuli. (DiPietro et al., 1996). Die polygraphischen Analysen unbeeinträchtigter Feten wurden auf der Basis von CTG-Aufzeichnungen in Kombination mit B-Mode-Ultraschallobservation als Goldstandardprozeduren durchgeführt, wobei die Koinzidenzen der beobachteten Variablen mit Hilfe eines Verschiebezeitfensters von 3 Minuten Länge ermittelt wurden (Nijhuis et al. 1982, DiPietro et al. 1996).

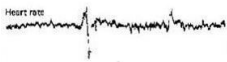

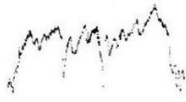
Von Nijhuis et al. wurden 1982 in Anlehnung an Beobachtungen bei Neugeborenen vier abgrenzbare fetale Aktivitätszustände postuliert, die in der Literatur allgemein anerkannt sind (Nijhuis et al., 1982; Prechtl, 1974; Prechtl, 1984) (Tabelle 1).

Die zitierte Arbeit von Nijhuis et al. bezieht bei der Beschreibung der fetalen Aktivitätszustände zunächst Feten ab 32 SSW ein (Nijhuis et al., 1982). Für diese Feten haben somit die Klassifikationskriterien der Herzfrequenzmuster A–D nach Nijhuis formale Geltung (Tabelle 1). Jenseits von 35 SSW liegt die zeitliche Koinzidenz der den fetalen Aktivitätszustand bestimmenden Variablen für die Zustände **1F**, **2F** und **4F** bei über 85 % (DiPietro et al., 1996; DiPietro et al., 2002; Nijhuis et al., 1982; Pillai und James, 1990b).

Dabei befindet sich der Fetus zwischen 25–30 % der beobachteten Zeit im 1F und etwa doppelt so lange im 2F Status. Etwa 10 % der Zeit werden 4F Stadien beobachtet. Der Aktivitätszustand 3F wurde in wiederholten Arbeiten unterschiedlicher Gruppen nur über

etwa 1 % der Observationszeit und damit derart selten beobachtet, dass seine Existenz angezweifelt bzw. generell nicht berücksichtigt wurde.

**Tabelle 1 Charakteristika der fetalen Aktivitätszustände**

<i>Aktivitätszustand</i>	<i>1F</i>	<i>2F</i>	<i>3F</i>	<i>4F</i>
<i>Herzfrequenzmuster</i>	<b>Typ A</b>	<b>Typ B</b>	<b>Typ C</b>	<b>Typ D</b>
<i>Charakteristika</i>				
<i>Basalfrequenz (bpm)</i>	115 - 150	115 - 153	k.A.	155 - 172
<i>Oszillationsbandbreite</i>	schmal	normal	normal	kaum bestimmbar
<i>Akzelerationen</i>	selten, vereinzelt	gehäuft	keine	langdauernd,
<i>Körperbewegungen</i>	selten, 'startles'	kontinuierlich	keine	kontinuierlich
<i>Augenbewegungen</i>	keine	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
<i>Auftreten am Termin</i>	25 – 30 %	60 – 70 %	< 1%	ca. 10 %
<i>Dauer (min)</i>	3 - 38	3 - 94	k.A.	4-137
<i>Synonym</i>	Ruhiger Schlaf	Aktiver Schlaf	Ruhiges Wachsein	Aktives Wachsein

Angaben mit Referenz zu Nijhuis et al. 1982. Numerische Angaben nach Pillai und James, 1990.

### 1.5.3. Neurovegetative Entwicklung im Schwangerschaftsverlauf

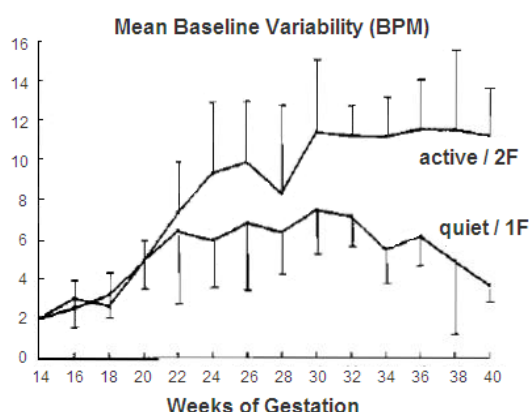
Die fetale Herzfrequenzvariation ist Ausdruck der Modulation der Sinusknotenautonomie durch zentralnervöse Komponenten des ANS (Übersichten bei Long et al. 1998, Alfievic und Hofmeyr, 1999). Hinweis darauf liefern des Weiteren tierexperimentelle Daten, die zeigen, dass in Abhängigkeit vom Ausmaß der sukzessiven Transsektion des unteren Stammhirns bei neugeborenen Kaninchen die Herzfrequenzmodulation bis auf wenige Anteile verschwindet (Bittrich et al. 1995).

In der fetalen Entwicklung haben beide autonome Komponenten unterschiedliche Reifungsgeschwindigkeiten und -zeiten. Für die vagal Komponente wird ein früher Reifungsschub von der 17.–19. SSW angenommen, während die Sympathikusreifung zwischen 23–28 SSW angesiedelt wird (Übersicht in Long et al., 1998).

Somit fließen eine Reihe im Schwangerschaftsverlauf dynamischer Größen in eine Betrachtung der Reifung des autonomen Nervensystems des gesunden Feten und deren möglicher Beeinträchtigung durch intrauterine Stressoren ein.

Nachdem die fetale Herzfrequenz im ersten Trimester zunächst ansteigt (siehe Abschnitt 1.2.) fällt sie im weiteren Schwangerschaftsverlauf bis zum Termin im Mittel kontinuierlich ab (Matias et al., 2000; Pillai und James, 1990a). Die im CTG ermittelte Herzfrequenzvariation ist nicht nur abhängig von der basalen Herzfrequenz und dem vorliegenden fetalen Aktivitätszustand, die erkennbaren Unterschiede in der fetalen Herzfrequenzvariation während aktiver und ruhiger Phasen nimmt mit steigendem GA zu (Abbildung 7).

**Abbildung 7      Diversifikation der HFV bei Ruhe und Aktivität**



Die Abbildung 7 ist ebenso wie die Abbildung 6 entnommen aus Pillai und James, 1990. Sie illustriert die Diversifikation der fetalen Herzfrequenzmuster in Assoziation mit fetalen Ruhephasen und fetalen Aktivitätsphasen beginnend in etwa zur Hälfte der Schwangerschaft.

Damit sind die Kenntnis des aktuellen Gestationsalters und des zum Zeitpunkt des Monitorings vorliegenden Aktivitätsniveaus für jede Untersuchung mit Hinblick auf Entwicklungs– oder Verhaltensaspekte des Feten unabdingbar.

## **1.6. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

### **1.6.1 Allgemeines**

Die Variabilität in den Schlag-zu-Schlag-Abständen des Herzens (normale RR-Intervalle, syn. NN-Intervalle) ist eine der regulativen Endstrecken des kardiovaskulären Systems (Dalton et al. 1983). Sie spiegelt somit die Funktion aller physiologischen Regelkreise wider, die in der Lage sind, die Herzfrequenz zu modulieren und ist damit Ausdruck der Vielfaltigkeit neuro-vegetativer und humoraler Regulationsprozesse unter Integration verschiedenster Variablen (Malik und Camm, 1993). Die Herzfrequenzvariabilität (**HRV**) ist Ausdruck von komplexen Interaktionen, welche, um ihren Informationsgehalt genauer untersuchen zu können, entweder auf lineare mathematische Modelle reduziert oder in neue nichtlineare komplexe Erklärungsmodelle eingepasst werden müssen.

Herzfrequenzvariabilitätsanalyse stellt ein international standardisiertes Verfahren dar, um die vegetative Regulation des kardiovaskulären Systems zu untersuchen (Task Force, 1996). Sie basiert auf der linearen oder nicht-linearen statistischen Analyse der Zeitreihen der kardialen Schlag-zu-Schlag-Intervalle. Die Interpretation der Ergebnisse der HRV-Analyse erfordert a-priori Kenntnis bzw. gerechtfertigte Annahmen über den zugrunde liegenden physiologischen Hintergrund der Herzschlagsequenzen.

Treten in den Regelkreisen Störungen auf, z. B. in Form einer pathologisch gesteigerten Sympathikusaktivität nach akutem Myokardinfarkt oder durch Axonschädigung im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie, lässt sich eine Reduktion der HRV beobachten, die mit einem signifikant erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien und einen plötzlichen Herztod einhergeht (Task Force, 1996). Damit hat sich die Herzfrequenzvariabilität in der Erwachsenenkardiologie als bedeutendes diagnostisches Kriterium für die Regulationsfähigkeit des kardiovaskulären Systems und dessen pathologische Veränderungen erwiesen (Task Force, 1996; Schmidt und Müller-Werdan, 2002).

Klinisch findet das Verfahren der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse Anwendung bei der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und bei chronischer Herzinsuffizienz. Es wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und einer herabgesetzten Herzfrequenzvariabilität (Kienzle et al., 1992) über ein erhöhtes Gesamltetalitätsrisiko verfügen (Nolan und Nolan, 1998). Ebenso ist eine verminderte Herzfrequenzvariabilität prädiktiv für arrhythmische Komplikationen und Letalität nach Myokardinfarkt (Filipecki et al., 1996; Fei et al., 1996).

Da die physiologischen Regelkreise, die für die reflektorische Steuerung der Herzfrequenz und ihre Integration in komplexe Verhaltensmuster verantwortlich sind, sich hinsichtlich der

Geschwindigkeit ihrer Signalübertragung unterscheiden, entstehen im Herzfrequenzsignal charakteristische autonome Rhythmen, die mithilfe der HRV-Analyse quantifiziert werden können.

So erfolgt z. B. die kardiale Antwort auf vagale Aktivitätsänderungen schneller als auf Änderungen der Sympathikusaktivität, da die postsynaptische Signaltransduktion nach einer cholinergen Stimulation der Sinusknotenzellen membrangebunden abläuft, während eine adrenerge Stimulation zu einer intrazellulären Signalkaskade über *second messenger* führt (Berntson et al., 1997). Zudem hält der Effekt einer parasympathischen Aktivierung aufgrund des hohen Vorkommens an Acetylcholinesterase im Sinusknoten nicht lange an, so dass vagale Aktivitätsänderungen vor allem kurzfristige Herzfrequenzvariationen auf Schlag-zu-Schlag-Ebene auslösen (Task Force, 1996). Die dabei entstehenden Rhythmen mit Frequenzen über 0,15 Hertz (**Hz**) verhalten sich zum Teil atemsynchron und werden dann als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet.

Langsamere Herzfrequenzrhythmen mit Frequenzen von etwa 0,1 Hz weisen dagegen eine starke Assoziation zu baroreflexvermittelten Blutdruckschwankungen auf (Ziemssen et al., 2002, Esperer et al., 2003). Sie spiegeln zumindest teilweise Änderungen der Sympathikusaktivität wider, wobei nicht endgültig geklärt ist, ob sie das Ergebnis direkt sympathisch vermittelter Herzfrequenzmodulationen sind (Malliani et al., 1994) oder ob sie durch die vagale Reaktion auf sympathisch vermittelte Blutdruckänderungen entstehen (Berntson et al., 1997, Eckberg, 2000). Herzfrequenzschwankungen mit Frequenzen unter 0,05 Hz werden vermutlich durch humorale Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder durch thermoregulatorische Mechanismen hervorgerufen (Eckberg, 2000; Esperer et al., 2003).

Bei der Interpretation der durch das ANS beeinflussten Rhythmen muss beachtet werden, dass deren Ausprägung keine direkten Rückschlüsse auf den Sympathiko- oder Vagotonus erlaubt, sondern vielmehr die Modulation der sympathischen und parasympathischen Aktivität durch funktionierende physiologische Regelkreise widerspiegelt (Malik und Camm, 1993; Malpas, 2002). Einer Erhöhung des Vagotonus wird eine Zunahme der gesamten HRV, also eine stärkere Ausprägung aller Rhythmen bei sinkender Herzfrequenz zugeschrieben, während eine Steigerung des Sympathikotonus einen Herzfrequenzanstieg hervorruft, der seinerseits mit genereller Abnahme der HRV einhergeht (Task Force, 1996; Malpas, 2002).



## **1.6.2. Lineare Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

### **1.6.2.1. Lineare Herzfrequenzvariabilität in der Zeitdomäne**

Die Analyse der HRV in der Zeitdomäne basiert auf der deskriptiven Statistik aller einbezogenen NN-Intervalle einer Herzzeitreihe. Hierbei werden verschiedene Streumaße als Kenngrößen berechnet, die je nach zugrunde liegender Formel die Verteilung der absoluten NN-Intervalle einbeziehen und damit ein Maß für die Gesamtvariabilität darstellen oder aber die Differenzen der aufeinander folgenden NN-Intervalle berücksichtigen, was den Einfluss der Kurzzeitvariabilität auf die Kenngröße erhöht (Esperer et al., 2003; Löllgen, 1999; Task Force, 1996). Auf die zugrunde liegenden Berechnungsformeln der linearen Parameter der HRV wird hier mit dem Verweis auf entsprechende Standardliteratur verzichtet (Task Force, 1996). Die im Rahmen der hier beschriebenen Untersuchungen verwendeten Maße sind in Tabelle 2a zusammengefasst (siehe Tabelle 2).

In physiologische Bedeutung übersetzt, spiegelt die SDNN als Maß der Gesamtvariabilität sowohl Einflüsse des sympathischen als auch parasympathischen Schenkels der Herzfrequenzregulation wieder, während die RMSSD den parasympathischen Einfluss auf die Herzfrequenz reflektiert, da sie die kurzzeitige Variabilität gegenüber der Langzeitvariation überhöht (Task Force, 1996).

### **1.6.2.2. Lineare Herzfrequenzvariabilität in der Frequenzdomäne**

Die Analyse der HRV im Frequenzbereich macht im Ergebnis eine Aussage dazu, wie sich die spektrale Leistungsdichte - ‚power spectral density‘ - (sozusagen das Maß der Auslenkung) als Funktion der im Signal enthaltenen Frequenzen verteilt. Voraussetzung für diese Art der Analyse ist eine äquidistante Zeitreihe, die durch lineare Interpolation der Herzschlagzeitpunkte und anschließende hochfrequente Abtastung (5 Hz) erreicht wird. Die Frequenzanalyse kann mit nicht-parametrischen (*fast Fourier transformation*, **FFT**) oder parametrischen Methoden der Spektralanalyse erfolgen, die zu erwartenden Ergebnisse sind im Regelfall vergleichbar (Task Force, 1996). Die Bandleistung in den jeweiligen Frequenzbändern wurde in den hier vorgestellten Studien als Integral der spektralen Leistungsdichte in den jeweilig definierten Frequenzbändern mittels **FFT** berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Welch-Periodogramms in MATLAB 7.5. Um eine Normalverteilung der Werte zu approximieren wurden diese natürlich logarithmiert.

Alle linearen Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität sind tabellarisch in Tabelle 6, Abschnitt 4.4. zusammengefasst.

Die klassische Analyse der HRV aus der Erwachsenenkardiologie hat als Standard die in Tabelle 6b angegebenen Frequenzbereiche der **LF** (low frequency band power) und **HF** (high frequency band power) definiert. Diese Frequenzbänder wurden historisch auch in der fetalen HRV – Analyse angewendet (siehe Abschnitt 1.6.4.) und auch in den im Rahmen dieser Arbeit initial durchgeführten Untersuchungen fanden sie Anwendung. Im Jahr 2007 postulierten David et al. auf der Basis fetaler EKG – Aufzeichnungen eine von den Frequenzbändern der Erwachsenenkardiologie abweichende Verteilung der spektralen Maxima beim menschlichen Fetus und fetale Frequenzbänder, wie sie ebenso in Tabelle 6b aufgeführt sind und in den kürzer zurückliegenden Analysen, die Eingang in diese Arbeit gefunden haben, eingesetzt wurden (David et al., 2007).

### **1.6.3. Komplexe Parameter der Herzfrequenzregulation**

In nichtlinearen komplexen Systemen ist die Vorhersagbarkeit der Entwicklung einer Variablen begrenzt. Eine geringfügige Änderung eines die Variable beeinflussenden Faktors kann zu einer gravierenden Änderung der Variable an sich führen. Das heißt, dass die Verdopplung eines Eingangssignals nicht automatisch die Verdopplung des Ausgangssignals bedeutet und dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten wirkende identische Eingangssignale keine identischen Ausgangssignale erzeugen, da die Einflussfaktoren eine Modifikation des Ausgangssignals bewirkt haben (Hoyer et al., 2003). Dabei wird erkennbar, dass das komplexe Verhalten Ausdruck des Zustandes der Systemkopplung und der Integrität der Regelkreise ist. Goldberger wies nach, dass in vielen Fällen Irregularität und eingeschränkte Vorhersagbarkeit ein Zeichen von Gesundheit sind, während größere Regularität und niedrigere Variabilität ein Zeichen der Beeinträchtigung des Regelsystems sind. Auch die fetale HFV scheint auf solch einem komplexen Regelsystem zu basieren. In Studien wurde nachgewiesen, dass die fetalen Herzfrequenzfluktuationen ebenso nichtlineare Komponenten enthalten (Goldberger, 1990; Cysarz et al., 2000).

Die Untersuchung nicht-linearer Bestandteile beinhaltet die Darstellung der Komplexität und Dynamik im Gesamtsystem. Der Vorteil nichtlinearer Auswertemodelle liegt darin, dass im Gegensatz zu Momentstatistiken hier die Reihenfolge der gewonnenen Daten mit berücksichtigt wird. Diese Komplexitätsmaße beschreiben den globalen Zustand und erfassen physiologisch bedeutsame Prozesse, welche der klassischen linearen Zeitreihenanalyse verborgen bleiben. Basis ist die Bestimmung der „Irregularität“, der Vorhersagbarkeit von Prozessen und Rhythmen (Goldberger, 1990), Cysarz et al. 2000). Den Komplexitätsparametern eigen ist eine gewisse Robustheit gegenüber Ausreißern, im

Gegensatz zur Empfindlichkeit z.B. einer Standardabweichung. Dies macht sie in der modernen Analyse der HRV besonders attraktiv (Lange et al., 1997; Morfill et al., 1994).

In der Literatur wird eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter der Komplexitätsanalyse beschrieben. Mit dem Ziel der quantitativen Beschreibung komplexer Koordinationen im autonomen Nervensystem wurden verschiedene Verfahren zur Schätzung nichtlinearer Eigenschaften (Grundlage: Dimensionalität, Lyapunov Exponenten, nichtlineare Vorhersagbarkeit, Kolmogorov Entropie bzw. Approximierte Entropie [**ApEn**], Permutationsentropie [**PE**] und der Autonome Informationsfluß [**AIF**, syn. Transinformation]) von Herzfrequenzflutuationen, Atembewegungen und Blutdruckschwankungen, sowie von deren Interaktionen entwickelt und statistisch validiert (Hoyer et al., 1996-2001). Das betraf beispielsweise unterschiedliche nichtlineare kardiorespiratorische Interaktionen beim Vergleich von Wachzustand, Narkose, Hypoxie und cholinerg Blockade bei Ferkeln (Hoyer et al., 1996, 1998a,b, 2000, 2001a,b, Pompe 1998a-c).

Für die Analysen dieser Arbeit wurden Parameter ausgewählt, die auf die Permutationsentropie und den Autonomen Informationsfluss zurückgehen.

Im Folgenden werden die Grundprinzipien der Permutationsentropie und der aus ihr abgeleiteten Kullback–Leibler–Entropie (**KLE**) sowie des Autonomen Informationsflusses (**AIF**), der auf der Transinformation beruht, kurz beschrieben, ohne auf die zugrunde liegenden mathematischen Verfahren oder Formeln einzugehen. Kursorisch sind diese beschrieben bei Frank et al. (Frank et al., 2006) und im Appendix von Schneider et al. 2008, detaillierte Angaben liefern Bandt und Pompe (2002) und Hoyer et al. (2005a, 2005b, 2006, 2008, 2009).

Die einzelnen im Rahmen der Arbeit angewandten Komplexitätsmaße werden in Abschnitt 4.4.3. der Methodik tabellarisch (Tabelle 7) aufgeführt.

Diesen Parametern ist allen gemeinsam eigen, dass:

1. Ihr Betrag bzw. der Vergleich der Beträge in den zu untersuchenden Gruppen eine Aussage über ein unterschiedliches Maß an Vorhersagbarkeit der zugrunde liegenden Herzzeitreihen (entweder direkt oder als reziprokes Maß der Komplexität) zulässt und
2. Diese Vorhersagbarkeit aus der bekannten (also zum gegebenen Zeitpunkt zurückliegenden Herzzeitreihe) für die zu erwartende abgeschätzt wird und sich über einen bestimmten, vorgewählten Vorhersagezeitraum erstreckt.

### 1.6.3.1. Permutationsentropie und Kullback – Leibler - Entropie

Die Kullback-Leibler Entropie (KLE) beschreibt die Vorhersagbarkeit komplexer Prozesse auf der Grundlage einer Permutationsentropie, die aus ordinalen Mustern der äquidistant abgetasteten Herzschlagzeitreihe berechnet wird (Frank et al., 2006).

Die Permutationsentropie (PE) ist ein Komplexitätsmaß für Zeitreihen, das die Rangfolge der Daten ohne deren metrische Distanz berücksichtigt, somit auf Ordinalzahniveau operiert. Die Vorteile der Anwendung liegen in der Robustheit des Parameters gegenüber zufälligem Rauschen, seine Anwendbarkeit auf kurze Zeitreihen und der vergleichsweise geringe Aufwand der Berechnung. Die PE misst die Entropie von Sequenzen ordinaler Muster in der Zeitreihe (Details bei Bandt und Pompe, 2002; Cao et al, 2004). Zur Berechnung der PE wird eine vordefinierte Anzahl eingebetteter Vektoren (Einbettungsdimension  $m$ ), die die zahlenmäßige Zusammensetzung der gesuchten Muster repräsentiert, und die Verzögerungszeit  $L$  benötigt. Die Verzögerungszeit  $L$  bestimmt, wie groß der Abstand zwischen den ausgewählten Werten der Zeitreihe vorliegt. Da lediglich die Ordnung der so definierten Werte in der Zeitreihe berücksichtigt wird, ergeben sich daraus  $m!$  Permutationen, also Möglichkeiten, welches Muster die gefundenen Werte der Zeitreihe annehmen können (Frank et al., 2006). Wird beispielsweise  $m=3$  gewählt, wie in unseren Untersuchungen, dann besteht das Muster aus den Rängen von 3 diskreten Werten der Zeitreihe, die jeweils die Zeit  $L$  auseinander liegen. Die PE ermittelt nun wie vorhersagbar das Auftreten der Permutationen dieses Muster in der Zeitreihe ist:  $PE=1$ , reiner Zufall;  $PE=0$ , determiniert.

Die Kullback – Leibler – Entropie (KLE) basiert auf der PE und ist ein Informationsmaß, welches die Distanz zwischen der Wahrscheinlichkeitsverteilung der ordinalen Muster und der angenommenen Gleichverteilung bestimmt. Damit sinkt der Betrag der KLE mit steigender Komplexität der Zeitreihe und nimmt  $KLE=0$  bei ‚weißem Rauschen‘ an. Die KLE ist also ein Maß für Vorhersagbarkeit bzw. Regelmäßigkeit und verhält sich damit im Gegensatz zur PE invers zu Komplexität bzw. Unregelmäßigkeit/ Zufälligkeit.

Die zeitlichen Raster ( $L$ ) der Triples ( $m=3$  Abtastwerte für die ordinalen Muster) für die KLE Berechnung wurden so gewählt, dass damit die Vorhersagbarkeit über ein typisches Herzschlagintervall sowie über die Perioden ausgewählter Rhythmen (z. B. der Frequenzbänder) untersucht werden konnte.

Ein Abfall von KLE kann als Ausdruck einer steigenden Komplexität gedeutet werden, wobei die Regelmäßigkeit und damit die Vorhersagbarkeit jedes folgenden Herzschlages abnimmt.

### 1.6.3.2. Autonomer Informationsfluss (syn. Transinformation, mutual information')

Transinformation (auto mutual information function, **AMIF**) beschreibt die Abhängigkeit einer zufälligen Größe von einer bekannten bzw. definierten Größe. Wenn beide Größen statistisch gesehen voneinander unabhängig sind, ist die Transinformation gleich Null. Die Transinformation gibt an, wieviel Informationen über eine zufällige Größe in Relation zur bekannten Größe zu extrahieren sind, d.h. wie viel an Information von vergangenen Herzschlägen auf folgende Herzschläge übertragen werden kann. Das bedeutet, dass die Transinformationsfunktion die Vorhersagbarkeit der nachfolgenden Herzschläge bestimmt. Je geringer die Vorhersagbarkeit des nachfolgenden Ereignisses und damit umso größer die Komplexität und Irregularität ist, desto größer ist der Abfall der Transinformation mit zunehmendem Vorhersaghorizont (Hoyer et al., 2003).

Der autonome Informationsfluss (**AIF**) ist eine Anwendung der Transinformation. Er beschreibt die Übertragung von Informationen über einen bestimmten Zeithorizont (entspricht Vorhersagehorizont) einer Zeitreihe, hier der Herzschlagreihe. Die Information stellt hierbei ein Maß der Komplexität bzw. Irregularität der Herzschlagfolge dar. Als AIF erfasst wird bei der Berechnung die Übertragung dieser Information über Zeithorizonte, welche anhand physiologischer Rhythmen, wie den Herzschlagintervallen selbst oder verschiedenen Frequenzbändern gebildet werden. Hierbei werden die Informationsflüsse in den nach den VLF, LF und HF Bändern gefilterten, sowie über bestimmte Zeitintervalle ein ungefiltertes Signalen berechnet.

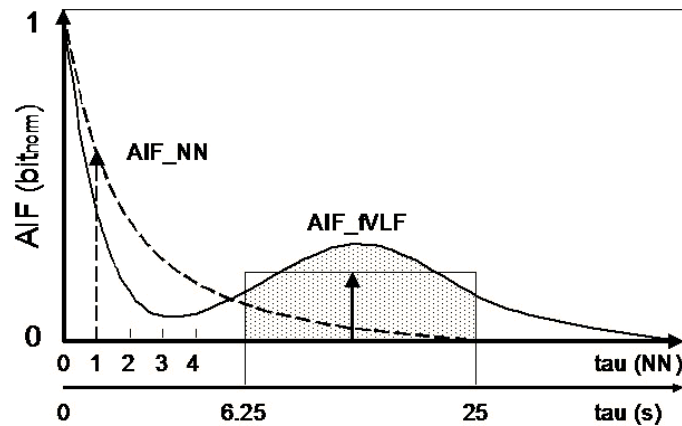
Das Prinzip basiert auf der Berechnung der Shannon Entropie, also dem Erwartungswert des Informationsgehaltes der Zeitreihen. Die Shannon Entropie wird bestimmt für die Ausgangszeitreihe  $X(t)$ , die um die zeitliche Verzögerung  $\tau$  verschobene Zeitreihe  $X(t+\tau)$  und deren bivariate Präsentation. Die resultierende Funktion beschreibt die Menge an Information in der zeitversetzten Repräsentation  $X(t+\tau)$ , die bereits in der Ausgangsfunktion enthalten ist (Hoyer et al., 2009). Im Fall statistisch unabhängiger Grundgesamtheiten ist die  $AIF(\tau) = 0$ , andernfalls nimmt sie einen positiven Wert an, im Falle  $\tau=0$  ist die AIF maximal, im Regelfall wird sie auf 1 bit normiert. Abbildung 8 illustriert die Entstehung und Abhängigkeit der  $AIF(\tau)$  von der Ausgangszeitreihe.

Wie in Abbildung 8 illustriert, fällt die AIF der ungefilterten Herzzeitreihe mit steigendem  $\tau$  rasch ab. An dieser Funktion können eine Reihe von Indizes bestimmt werden (siehe Abbildung 8, Bildunterschrift und Übersicht in Abschnitt 4.4.3. der Methodik).

Werden Vorhersagehorizonte durch den entsprechenden Einsatz von Bandpassfilterung der Herzfrequenzkurve überhöht, so ergibt sich ein anderer Verlauf der  $AIF(\tau)$ , in der die

betreffenden Indizes als Fläche unter der Kurve im interessierenden Zeithorizont bestimmt werden können (siehe ebenfalls Abbildung 8 und Parameterübersicht in Abschnitt 4.4.3.. der Methodik).

**Abbildung 8** Typischer Funktionsverlauf der AIF



Zwei unterschiedliche AIF sind skizziert: Die unterbrochene Linie stellt die  $AIF(\tau)$  der ungefilterten Herzzeitreihe dar. Die Information, die über den Vorhersagehorizont eines NN-Intervalls transferiert wird, kann als Kurzzeit – Index  $AIF\_NN$  abgelesen werden. Die durchgezogene Linie stellt die  $AIF(\tau)$  derselben Herzzeitreihe nach Bandpassfilterung mittels des fVLF-Bandes (siehe Abschnitt 1.6.2.2.) dar. Maxima in der Informationsfluss-Funktion eines Oszillators treten als Vielfache der halben Periodenlänge zutage und die korrespondierenden Bandgrenzen können entsprechend berechnet werden. Das fVLF-Band (0.02-0.08 Hz) resultiert in den Zeitintervallgrenzen von 6,25–25 sec für den Vorhersagehorizont. Die entsprechende Fläche unter der Kurve wird als Langzeit-Vorhersageindex genutzt ( $AIF\_fVLF$ ).

#### 1.6.4. Kenntnisstand zur fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Voruntersuchungen demonstrierten, dass die lineare Analyse der HRV sowohl in der Zeit - als auch in der Frequenzdomäne auf fetale Fragestellungen anwendbar ist (van Leeuwen et al, 1999, 2003; Zhuravlev et al, 2002). Die Ergebnisse werden technisch beeinflusst von der Aufzeichnungsdauer und – qualität (Anteil fehlender Detektionen des QRS-Komplexes). Hierbei erwies sich die fMCG als vergleichbar adäquat, die fHRV antenatal zu untersuchen wie die invasive direkte EKG Ableitung des Feten, die im Gegensatz zur non – invasiven fMCG nur sub partu über eine Skalelektrode nach Eröffnung der Fruchtblase möglich ist (Kariniemi und Hukkinen, 1977).

Die verschiedenen linearen Parameter der HRV dienen als Marker für die beiden Schenkel des ANS (Akselrod et al, 1981). Diejenigen Parameter, die die Gesamtvariabilität repräsentieren, spiegeln den Einfluss beider Schenkel des ANS wider, während Parameter der

Kurzzeitvariabilität betont vagale Rhythmen aufzeigen (Task Force, 1996). Auf dieser Basis wurden verschiedentlich Verhältniszahlen zwischen Gesamt – und Kurzzeitvariabilität als Maß der sympatho – vagalen Balance betrachtet und analysiert (David et al, 2007, Zhuravlev et al, 2002). Zwischen den Parametern der fHRV konnten starke Interrelationen nachgewiesen werden (van Leeuwen et al, 2007). Die klassischen Parameter der Zeitdomäne wie SDNN und RMSSD wurden routinemäßig von Anfang an in der fHRV eingesetzt. Wie bereits angedeutet, bestehen bezüglich der spektralen Repräsentation der fHRV noch Zweifel über die exakte Definition probater Frequenzbänder (David et al., 2007; van Leeuwen et al., 2003; Hartmann et al., 1997). Darüber hinaus fanden auch verschiedene Marker komplexer autonomer Kommunikation Eingang in die fHRV Analyse (Lange et al., 2001; van Leeuwen et al.; 1999a).

Van Leeuwen et al. (1999a) beobachteten den bekannten Abfall der mittleren Herzfrequenz und einen damit einhergehenden Anstieg der Parameter der Zeitdomäne als Ausdruck von zunehmender fetaler Herzfrequenzvariabilität mit steigendem Gestationsalter.

Unter Anwendung der FFT bei der Analyse des fetalen Herzfrequenzmusters berichteten Wakai et al. (1993) und Hartmann et al. (1997) dass nahezu die gesamte Spektralpower im Frequenzbereich unter 0,2 Hz zu finden war. Mit steigendem Gestationsalter konnte man einen Abfall des Niederfrequenzbereich (0,04-0,15 Hz)/ Hochfrequenzbereich (0,15-0,4 Hz) – Quotienten nachweisen (Zhuravlev et al., 2002). Während des 3. Schwangerschaftstrimesters ist zusätzlich eine respiratorische Sinusarrhythmie im Frequenzspektrum über 0,4 Hz als Zustand physiologischer fetaler Entwicklung repräsentiert.

Die in der Erwachsenenkardiologie definierten internationalen Standards zur Charakterisierung der HRV wurden methodisch auf die Erfordernisse der Analyse fetaler HRV angepasst (Grimm et al., 2003a).

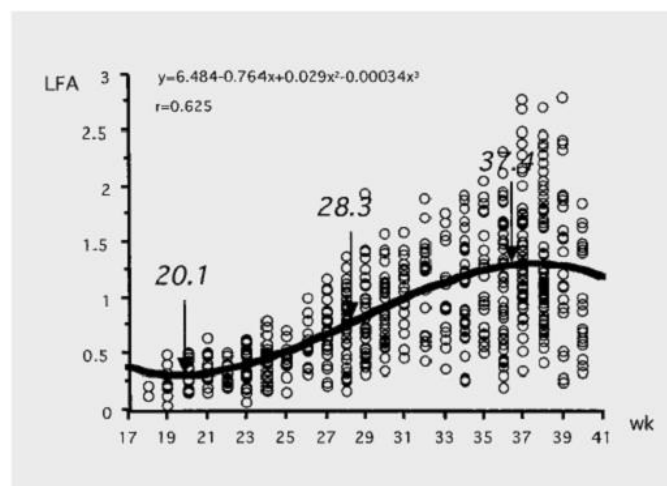
Die fetale HRV ändert sich physiologischerweise mit fortschreitendem Gestationsalter. Pathologische intrauterine Konditionen welche mit einer verminderten transplazentaren Oxygenisierung einhergehen (intrauterine Wachstumsrestriktion, fetale Hypoxie, fetale Azidose) beeinflussen ebenfalls die Herzfrequenzvariabilität des Feten (Maulik et al., 1983, van Leeuwen et al. 1999a).

Mit steigendem Gestationsalter kommt es zu einem Anstieg der HRV (van Leeuwen et al., 1999a). Dieser Anstieg betrifft in unterschiedlichem Maße alle linearen Parameter der fetalen HRV (van Leeuwen et al., 1999; van Leeuwen et al., 2003; Hoyer et al., 2009) und geht auch mit einer allgemeinen Erhöhung der gefundenen Komplexität der Zeitreihen einher (van Leeuwen et al., 1999). Dieser Anstieg der Herzfrequenzvariation ist auch bei Anwendung

CTG– gestützter Analysen erkennbar, wobei diese sich auf Langzeitparameter beschränken müssen, da die zeitliche Auflösung des CTG für kurze Rhythmen nicht ausreicht (Ohta et al., 1999). Gemeinsam ist allen diesen Untersuchungen, dass die Werteverteilung mit zunehmendem GA nicht nur einen Anstieg, sondern in erster Linie eine Diversifikation erfährt (Abbildung 9). In Zusammenhang mit dem Auftreten von Akzelerationen und Dezelerationen im Herzfrequenzmuster wurde mit zunehmendem Gestationsalter eine Zunahme der Regularität, also Abnahme der Komplexität der Herzfrequenzmuster beschrieben (van Leeuwen et al., 2006).

Diese Beobachtungen in Kombination mit den in Abschnitt 1.5. ausgeführten Ergebnissen (siehe hierzu Abbildung 6 auf Seite 28) legen nahe, dass die Berücksichtigung des fetalen Aktivitätsniveaus ein relevanter Schlüssel zum Verständnis der Entwicklung der fHRV als Marker der Reifung des ANS beim Feten ist.

**Abbildung 9                      Anstieg und Diversifikation der Verteilung der fHRV**



Die Abbildung ist der Referenz von Ohta et al., 1999 entnommen und illustriert die Verteilung im Gestationsverlauf ermittelter Herzfrequenzvariation im CTG. Augenfällig wird der Anstieg, insbesondere jedoch die Zunahme der Streubreite der ermittelten Werte mit zunehmendem Reifealter. Somit muss es neben dem Reifealter noch mindestens einen weiteren Faktor geben, der die fHRV beim sonst gesunden Feten beeinflusst.



## **1.7. Kernfragen der Perinatalmedizin**

### **1.7.1. Intrauterine Wachstumsrestriktion**

Intrauterine Wachstumsrestriktion (intrauterine growth restriction, **IUGR**) stellt aufgrund des breiten Ursachenspektrums und der schwierigen prognostischen Einschätzung des kurzfristigen und langfristigen outcomes der Kinder nach wie vor eines der Hauptprobleme der Perinatalmedizin dar. IUGR ist mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität assoziiert (Baschat et al., 2000; Meyberg et al., 2000; Severi et al., 2000). Zu den beschriebenen Langzeitfolgen, die mit IUGR assoziiert sind, zählen sowohl geringgradige neurologische Dysfunktionen (verzögerte Sprachentwicklung, Sprachprobleme, Verhaltens- und Schulprobleme) als auch ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Hypertonie und Diabetes im Erwachsenenalter (Barker, 1990; Barker 1999; Hack et al., 1995; Kjellmer et al. 1997).

Hierbei kommt der Optimierung des Entbindungszeitpunktes entscheidende Bedeutung zu, da die kindlichen Risiken einer iatrogenen Frühgeburt gegen die der weiteren Exposition gegenüber dem ungünstigen intrauterinen Milieu abgewogen werden müssen.

#### **1.7.1.1. Epidemiologie und Ursachen**

Basis des Verdachtes auf das Vorliegen einer IUGR ist die Beobachtung, dass der betreffende Fetus sein genetisch zu erwartendes Wachstumspotential nicht ausschöpft. Ist das Gestationsalter sicher, so kann dieser Verdacht entstehen, wenn:

1. bereits zu einem sehr frühen GA die Scheitel – Steiß – Länge oder die biometrischen Maße des Feten hinter den Normalwerten für das betreffende GA zurückbleiben
2. in der zweiten Schwangerschaftshälfte der Fetus ein Schätzwert unterhalb der 10. Gewichtsperzentile (Voigt et al., 1996, 2010) aufweist
3. Im Verlauf der Schwangerschaft das kindliche Gewicht bzw. insbesondere die biometrischen Maße des Bauchumfanges und Oberschenkelknochens ein perzentilenschneidend verzögertes Wachstum zeigen, auch, wenn das kindliche Schätzwert formal im Normalbereich zwischen der 10. und 90. Gewichtsperzentile liegt (Papageorgiou et al., 2008).

Legt man diese Kriterien zugrunde, dann wird in der Literatur eine Inzidenz der IUGR von zwischen 4 – 7 % beschrieben (Vandenbrosche und Kirchner, 1998). Insbesondere in Zusammenhang mit (2.) kommt der Abgrenzung der IUGR von einem ‚genetisch kleinen‘ ‚small-for-gestational-age‘ –Kind (**SGA**) große Bedeutung zu. Im Bereich unterhalb der 10. Gewichtsperzentile existiert somit ein Überlappungsbereich zwischen SGA und IUGR, der

der weiterführenden Abklärung bedarf, da nur bei Vorliegen einer IUGR mit einer erhöhten Morbidität gerechnet werden muss (Meyberg, 2000).

Die Wachstumsdynamik der bei der Fetometrie erhobenen Messwerte lassen eine Einteilung in eine proportionierte (symmetrische) und eine dysproportionierte (asymmetrische) Wachstumsretardierung zu.

Fetales Wachstum ist abhängig von einem stabilen Angebot von Sauerstoff und anderen Nährstoffen, die über die Plazenta metabolisiert werden (Mori et al., 1993). Die Wachstumskinetik des Feten ist in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft durch eine Zunahme der Zellzahl (Hyperplasie) gekennzeichnet und wird im weiteren Schwangerschaftsverlauf zunehmend durch die Größenzunahme der Zellen (Hypertrophie) abgelöst. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einwirkens der störenden Einflüsse sind auch die Auswirkungen auf den fetalen Organismus unterschiedlich (Künzel und Misselwitz, 2001).

Infektionen, Chromosomenabberationen, maternale Stoffwechselerkrankungen und konstitutionelle Ursachen sind bereits in der frühen Schwangerschaft auftretende Störungen und können eine symmetrische Retardierung hervorrufen (Künzel und Misselwitz, 2001; Morales-Rosello, 1999; Vandenbrosche und Kirchner, 1998). Letztere hat mit einer Häufigkeit von 20–30 % den geringeren Anteil, während die dysproportionierte (asymmetrische) Wachstumsretardierung mit 70–80 % deutlich überwiegt. Bei der asymmetrischen IUGR nimmt das fetale Wachstum ab und kann sogar zum Stillstand kommen. Es kommt hierbei zu einer Kopf-Rumpf-Diskrepanz, da sich die Versorgung des Feten auf die lebenswichtigsten Organe konzentriert. Somit sind das Gehirn und das Herz von der Abnahme des Wachstums weniger betroffen als der Rumpf mit Leber und Milz.

Als häufigste Ursache der asymmetrischen IUGR ist bei entsprechend weitgehendem Ausschluss anderer Genese die primäre Plazentainsuffizienz anzusehen (Doubilet und Benson, 1995). Darüber hinaus spielen zahlreiche andere Faktoren eine Rolle, z.B. maternale Hypertonie, Nikotin-, Drogen- oder Alkoholabusus (Künzel und Misselwitz, 2001; Vandenbrosche und Kirchner, 1998). Auch Medikamentenkonsum und Fehlernährung wurden als Ursachen für eine IUGR beschrieben.

#### **1.7.1.2. Diagnostische Abgrenzung zu SGA**

Hierbei hilft zunächst die Bestimmung der Widerstandsindizes der uterinen Perfusion in den mütterlichen Arteriae uterinae (Bates et al., 1996; Bujold et al., 2009) und die semiquantitative Ermittlung der Fruchtwassermenge.

Im Verlauf vom ersten zum zweiten Schwangerschaftstrimester fällt der mittlere Pulsatilitätsindex der Arteriae uterinae als einer der Marker einer suffizienten Plazentation signifikant ab. Im Gegensatz hierzu findet sich eine Abnahme der postsystolischen Inzisur (so. notching) des Dopplerspektrums konzentriert zwischen 11.-14. SSW (Gomez et al., 2006). Persistieren die Marker einer gestörten Plazentation in das zweite Schwangerschaftstrimester, so besteht ein etwa 30 % Risiko für eine Komplikation im späteren Schwangerschaftsverlauf. Das Zusammentreffen eines der drei in Abschnitt 1.7.1.1. genannten Kriterien der Ultraschallbiometrie mit einer Auffälligkeit des uterinen Dopplerbefundes ist somit prädiktiv auf das Vorliegen einer IUGR (Bates et al., 1996).

Die Bestimmung der Fruchtwassermenge erfolgt häufig mittels des klinisch akzeptierten „amniotic fluid index“. Dabei werden die maximal abgreifbaren Fruchtwasserdepots der 4 Quadranten, in welche der Uterus aufgeteilt wird, summiert. Wenn der Index  $< 5$  cm ist, spricht man von einem Oligohydramnion, welches sehr gut mit der fetalen Gefährdung korreliert. Bei etwa 70% der IUGR findet man reduzierte Fruchtwasserindizes und bei 30% sind die Werte des ‚amniotic fluid index‘ im Sinne eines Oligohydramnions deutlich vermindert (Arduini und Rizzo, 1991; Nicolaides et al., 1990). Die Urinproduktion wachstumsretardierter Feten ist im Vergleich zu normosomen Feten signifikant geringer. Eine Ursache besteht wohl darin, dass erhöhte Gefäßwiderstände, wie im Rahmen von Hypoxämien vorkommend, zur verminderten Nierenperfusion mit Reduktion der Urinproduktion führen. (Arduini und Rizzo, 1991). Neben der Unterscheidung zwischen SGA und IUGR stellt die semiquantitative Bestimmung der Fruchtwassermenge einen wesentlichen Baustein bei der Überwachung der Schwangerschaft bei IUGR dar.

### **1.7.1.3. Überwachung der Schwangerschaft bei IUGR**

Die weitere Überwachung der Schwangerschaft wird durch ein intensiviertes, in seinen Intervallen der Schwere des Krankheitsbildes angepasstes, multimodales Monitoring realisiert, das zum Ziel hat, die drohende Dekompensation rechtzeitig zu erkennen und den Entbindungszeitpunkt festzulegen (Baschat, 2011). Hierbei kommen die serielle Biometrie des Feten, die Abschätzung der Fruchtwassermenge, seriell CTG-Monitoring, ggf. auch die Abschätzung fetaler Bewegungsaktivität und als zentrale Methode das dopplersonographische Monitoring der Schwangerschaft zum Einsatz.

Die Dopplersonographie als Überwachungsmethode der Wahl, gibt Veränderungen der Blutflussmuster in den fetalen Gefäßen als Indikator fetaler Gefährdung wieder (Almström et al. 1992). Der Schweregrad der Dopplerveränderungen ist Ausdruck für die in Abhängigkeit

von Dauer und Ausprägung der Hypoxie stattfindende Adaptation des fetalen Organismus an den Sauerstoffmangel (Hecher, 1997). Zur Beurteilung des fetalen Befindens werden vor allem die dopplersonographischen Befunde der A. umbilicalis, der A. cerebri media und des Ductus venosus herangezogen (Chaoui et al., 1991; Hecher, 1997).

Der Adaptationsprozess an den Sauerstoffmangel verläuft in 4 Phasen (Carrera et al., 1998; Baschat, 2011):

1. Zunächst tritt eine asymptomatische Widerstandserhöhung mit normalen Widerstandsindizes (RI) der A. umbilicalis und anderer fetaler Gefäße auf. In dieser Phase ist die perinatale Mortalität nicht erhöht.
2. Bei andauernder Hypoxie folgt als erstes Zeichen einer gestörten plazentaren Mikrozirkulation eine Erhöhung der Widerstandsindizes der A. umbilicalis und eine Reduktion des umbilicalen Flows, der positive diastolische Flow bleibt jedoch erhalten. In dieser Phase ist der Blutfluss über den Ductus venosus zum fetalen Herzen vermehrt. Durch diesen Kompensationsmechanismus wird eine normoxämische Stoffwechsellage erreicht. Es wurde keine erhöhte perinatale Mortalität beobachtet, jedoch stieg in diesem Stadium die Rate an operativen Entbindungen an. Der pH-Wert der Nabelarterie der Neugeborenen zeigte häufiger einen Abfall auf  $< 7,20$ .
3. Es folgt die Phase der Kreislaufzentralisation. Diese ist gekennzeichnet durch Flowveränderungen der A. umbilicalis (fließende Übergänge von Erhöhung der Widerstandsindizes über den Verlust des diastolischen Flows (= Nullfluss) bis hin zum retrograden diastolischen Flow (= Reverse-Flow). Parallel dazu trat eine Verminderung der Widerstandsindizes in der A. cerebri media infolge der Vasodilatation auf. Es resultiert eine zentrale Vasodilatation, eine verstärkte koronare Durchblutung und eine periphere Vasokonstriktion, wobei die Engstellung der Lebergefäße zu einem verstärkten Transport oxygenierten Blutes zum Herzen führt. Die verminderte Nierendurchblutung bewirkt eine reduzierte Harnausscheidung und die Ausbildung eines Oligohydramnions. Die Widerstandsindices sind im venösen Gefäßgebiet erhöht. Dieses Stadium ist mit einer hypoxischen Stoffwechsellage und erhöhter perinataler Mortalität assoziiert.
4. Bei weiterer Progredienz steigt der Widerstand der zerebralen Gefäße wieder an, begleitet von hochpathologischen Dopplerbefunden der A. umbilicalis. In dieser Phase der Dezentralisation des Kreislaufs besteht die akute Gefahr des intrauterinen Fruchttodes aufgrund der schweren Hypoxie (Hecher et al., 1995).

Die Kreislaufzentralisation ist ein dynamischer Prozess, der in mehreren Phasen abläuft und zu hochgradig fetaler Gefährdung führen kann. Die Schwere der Hypoxämie wird durch das

Ausmaß der Dopplerveränderungen reflektiert, und somit die Erkennung einer fetalen Beeinträchtigung möglich gemacht (Hecher et al., 1995).

Durch die Veränderung der Gefäßwiderstände kommt es auch zu Modifikationen der Druck- und Strömungsverhältnisse im fetalen Herzen. Der linke Ventrikel hat durch die Weitstellung der zentralen Gefäße gegen einen verminderten Druck zu arbeiten (Nachlastsenkung), während der rechte Ventrikel gegen die periphere Gefäßengstellung über den Ductus arteriosus eine gesteigerte Nachlast erfährt. Die physiologische Rechtsherzhypertrophie wird bei länger andauernder Kreislaufzentralisation noch verstärkt.

### **1.7.2. Intrauterine Exposition zu synthetischen Steroiden bei drohender Frühgeburt**

#### **1.7.2.1. Rationale der klinischen Anwendung synthetischer Steroide**

Die Administration synthetischer Steroide an die Mutter zur Induktion der vorzeitigen Reifung der fetalen Lungen wird empfohlen, wenn es vor 34 vollendeten SSW p.m. zu einer drohenden Frühgeburt kommt oder die Entbindung aus mütterlicher oder fetaler Indikation notwendig wird (NIH Consensus, 1994; Crowley 2002). Kommt es zur Frühgeburt, dann resultiert die pränatale Exposition des Feten zu synthetischen Steroiden in einer dramatischen Reduktion des Auftretens und der Schwere perinataler Komplikation, wie z. B. Tod in der Neonatalperiode [odds ratio (OR) 0,50; confidence interval 95 % (CI) 0,38; 0,66], respiratorisches Distress – Syndrom [OR 0,69; CI 0,59; 0,81], intracraniale Blutungen [OR 0,53; CI 0,38; 0,74], nekrotisierende Enterokolitis [OR 0,46; CI 0,29; 0,74] (Roberts und Dalziel, Cochrane Review 2010). Intrauterine Steroidexposition reduziert im Falle einer extremen oder frühzeitigen Frühgeburt signifikant die perinatale Morbidität und Mortalität (Leviton et al., 1993; Agarwal et al. 2001).

Die Rate frühgeborener Kinder, also mit einem Schwangerschaftsalter von weniger als 37 vollendeten SSW p.m. bei Geburt, liegt in Deutschland bei etwa 8 %, die Rate der sehr frühen Frühgeburten (<32 vollendete SSW p.m.) bei etwa 1 % (Böttcher, 2006). Kürzlich zeigten Tyson et al., dass die intrauterine Steroidexposition bei extremen Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit einen wesentlichen Prognosefaktor darstellte (Tyson et al., 2010). In der EPICURE – Studie war die Steroidanwendung mit einem Benefit im Hinblick auf das neurologische Langzeitoutcome assoziiert (Costeloe, 2006).

Dexamethason und Betamethason (**BM**) sind Präparate, die vom amerikanischen National Institute of Health zur Routinemedikation bei drohender Frühgeburt empfohlen werden (NIH, 1994). Sie haben im Vergleich zum Kortisol eine dreißigmal stärkere antientzündliche Wirkung, aber einen vernachlässigbar kleinen Einfluss auf den Elektrolyt- und

Wasserhaushalt. Beide synthetischen Glukokortikoide haben sehr ähnliche biochemische und pharmakologische Eigenschaften.

Wesentliche Unterschiede bestehen im Anteil des freien, therapeutisch wirksamen Anteils. Dieser ist im Falle von BM fast doppelt so hoch. Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason ist geringer als die von BM (5 Stunden). BM hat eine höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor der fetalen Lunge (Henson, 1997). Die pharmakologische Wirksamkeit wird mit einer Halbwertszeit von 36 bis 72 Stunden angegeben (Ammom, 2001).

Unter physiologischen Bedingungen schützt die plazentare 11 $\beta$ -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase den Fetus vor einer Überexposition gegenüber mütterlichen Nebennierenrindenhormonen (Sloboda et al., 2005, Welberg und Seckl, 2001). Im Gegensatz zu den ‚natürlichen Abkömmlingen des Cortisols‘ werden beide Medikamente plazentar kaum metabolisiert, was ihren Einsatz als Therapeutikum des Feten begründet.

Liggins et al. führten in den sechziger Jahren tierexperimentelle Untersuchungen an Schafen durch. Dabei machten sie die Beobachtung, dass nach Steroidexposition in utero die Schwere des Atemnotsyndroms zu früh geborener Lämmer gesenkt wurde (Liggins, 1968). In Folgestudien konnte festgestellt werden, dass es durch die Behandlung mit unterschiedlichen synthetischen Kortikoiden in äquivalenten Dosen, zu einer vergleichbaren gesteigerten Lezithinsynthese im Lungengewebe kommt (Haggenmüller, 1992). Glukokortikoide führen zu einem Anstieg der Surfactant-Proteine A, B, C und D und zur Stimulation von Synthetasen und Transferasen als Schlüsselenzyme der Phospholipidsynthese. Weitere Wirkungen auf die Lunge sind ein Anstieg der Lungencompliance und des Lungenvolumens, eine verbesserte strukturelle Entwicklung der Lunge (Zytodifferenzierung und Anhäufung von Mesenchym mit schmalen Alveolarsepten), eine gesteigerte Antwort auf Surfactantapplikation nach der Geburt und somit eine verbesserte respiratorische Funktion und höhere Überlebenschancen (Ballard und Ballard, 1995).

In relativ kurzer Zeit wurde die Therapie beim Menschen implementiert (Liggins und Howie, 1972). Angesichts des enormen Therapieerfolges in einer für die langfristige individuelle Prognose kritischen Lebensphase blieben einige Fragen, wie z.B. die nach der optimalen Dosis bisher unbeantwortet.

#### **1.7.2.2. Vorhersage der drohenden Frühgeburt**

Die Prädiktion einer Frühgeburt ist im Einzelfall schwierig. Symptome einer drohenden Frühgeburt sind ein früher vorzeitiger Blasensprung, eine Blutung uteriner Genese in der

zweiten Schwangerschaftshälfte und am mit Abstand häufigsten vorzeitige Wehentätigkeit. Klinische Zeichen der drohenden Frühgeburt stellen die schmerzlose Muttermundseröffnung und der Nachweis der Zervixwirksamkeit vorzeitiger Wehentätigkeit dar (Vendittelli et al., 2001, Alfirevic et al., 2007).

Das Ursachenspektrum der Frühgeburtslichkeit ist vielschichtig und oftmals multifaktoriell. Nach dem plausiblen Konzept von Lockwood und Kuczynski (1999) führen vier Hauptfaktoren, die separat oder kombiniert auftreten können zu einer Kaskade von Mechanismen, die letztlich in Wehentätigkeit und Zervixsymptomen münden: Infektion und Inflammation, deziduale Hämorrhagie, pathologische Dehnung des Myometriums und eine starke Aktivierung der maternalen hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Stressachse (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) (Lockwood und Kuczynski, 1999). Daneben sind etwa ein Drittel aller Frühgeburten iatrogen bedingt (Goldenberg et al., 2008).

Zur Triage einer symptomatischen Patientin (vorzeitige Wehentätigkeit) stehen im Wesentlichen zwei klinisch etablierte Methoden zur Verfügung: die transvaginale Messung der funktionellen Zervixlänge und der biochemische Fibronektin-Test (bzw. andere Essays mit demselben Grundansatz) (Ness et al., 2007; Vendittelli et al., 2001). Wählt man einen cut – off der gemessenen Zervixlänge von 30 mm bei einer Patientin mit vorzeitiger Wehentätigkeit, so ist mit einem Risiko für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 10 Tage von etwa 10–15 % auszugehen (Vendittelli et al., 2001), bei einem Cut-off von 20 mm liegt die Sensitivität für die Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 14 Tage bei etwa 33 %, der positive Prädiktivwert bei 6 % (Ness et al., 2007). Alfirevic wählten in ihrer prospektiv randomisierten Studie einen Cut – off Wert für eine intensive Therapie einer drohenden Frühgeburt von 15 mm Zervixlänge und beobachteten eine Übertherapierate von 50 % in der Studiengruppe und 80 % in der Kontrollgruppe ohne Triage nach Zervixlänge (Alfirevic et al., 2007). Die Prädiktivität der innerhalb der kommenden 14 Tage drohenden Frühgeburt mittels Fibronektin Tests ist etwas besser (Sensitivität 66 %, positiver Prädiktivwert 11 %) (Ness et al., 2007). In ihrer Studie zur Frage, ob eine wiederholte Gabe synthetischer Steroide bei anhaltendem Frühgeburtsrisiko über 7 Tage hinaus das ‚outcome‘ der Kinder verbessert, betrug der Anteil, der letztlich jenseits der 34. SSW geborenen Kinder in beiden Studienarmen 34 bzw. 35 % (Crowther et al., 2007).

Es ist somit davon auszugehen, dass eine große, wenn nicht die Mehrzahl der Kinder, die aufgrund einer Symptomatik der drohenden Frühgeburt intrauterin einmalig oder mitunter mehrmals synthetischen Steroiden ausgesetzt wurde, von dieser Therapie keinen Benefit hat.

### **1.7.2.3. Nebenwirkungen der intrauterinen Steroidexposition**

In den vergangenen Jahren mehren sich sowohl aus den Ergebnissen tierexperimenteller Studien als auch aus Beobachtungen beim Menschen Hinweise auf akute und längerfristige Nebenwirkungen der intrauterinen Steroidexposition (Reviews bei Whitelaw und Thoresen, 2000, Newnham et al., 2002; Jobe und Soll, 2004; Cavalieri und Cohen, 2006; Mulder et al. 2009).

Die Gabe von synthetischen Steroiden an die Mutter führt beim Menschen zu einem akuten Effekt auf die Variablen der neurovegetativen Entwicklung (Rotmensch et al., 1999, 2005; Mulder et al., 2004; Koenen et al., 2005, Lunshof et al., 2005). Etwa 24 h nach der ersten der beiden Injektionen einer klinischen Routinebehandlung steigt die Anzahl von Herzfrequenzakzelerationen und die fetale Herzfrequenzvariation an, während die basale Herzfrequenz abfällt. Dieser Effekt kehrt sich 42-48 h nach der ersten (entspr. 24 h nach der zweiten) Injektion um. Zu diesem Zeitpunkt sind neben der verringerten basalen fetalen Herzfrequenz auch die fetale Herzfrequenzvariation, die Anzahl fetaler Körperbewegungen, fetaler Atembewegungen signifikant vermindert und die Perioden fetaler Ruhe vermehrt (Rotmensch et al., 1999; Lunshof et al., 2005; Mulder et al., 2004; Derks et al., 1995). Dies geht einher mit einem Verlust der typischerweise abendlichen Steigerung fetaler Aktivität was zu einem Verlust der neurovegetativen Tagesrhythmik führt (Koenen et al. 2005; Mulder et al., 1994). Bis 96 h nach der ersten Injektion kommt es zu einer Normalisierung der beobachteten Größen. Die Beobachtungen sind gestationsalterabhängig (Koenen et al., 2005; Lunshof et al., 2005, Mulder et al., 2004). Feten jenseits von 29 SSW zeigen ausgeprägtere Reaktionen als jüngere Feten.

Auch die mütterlichen ACTH und Cortisol – Spiegel zeigen sich am Tag 2 unterdrückt (Koenen et al., 2005). Während Koenen et al. auch hier eine Normalisierung der Tagesrhythmik zwischen Tag 4-6 beobachteten, beschreiben andere Autoren eine über die erste Woche nach Exposition anhaltende Veränderungen der Hormonspiegel der mütterlichen HPA (Mulder et al., 2009).

Im Tierexperiment am instrumentierten Schaf wiesen Schwab et al nach, dass der cerebrale Blutfluss in Reaktion auf eine direkte Infusion des Feten mit BM um bis zu 40 % reduziert wurde und die Komplexität des fetalen Elektrocorticogramm beim Schaf 48 h nach BM-Exposition vermindert ist (Schwab et al., 2000, 2001).

Die mehrfache Exposition zu synthetischen Steroiden in utero geht mit einem signifikant geringeren Geburtsgewicht, einer geringeren Geburtslänge und einem geringeren Kopfumfang der Neugeborenen einher (Murphy et al., 2008). Bei Kindern, die in utero zwischen 3 und 11



mal exponiert waren, konnten Modi et al. im MRT einen signifikant erniedrigten ‚Whole-Cortex-Convolution-Index und eine geringere Hirnoberfläche bei gleichem Hirnvolumen objektivieren (Modi et al., 2001). Nachuntersuchungen von in utero mehrfach exponierten Kindern zwei Jahre nach Geburt zeigten keine Unterschiede zur Vergleichsgruppe in Bezug auf antropomorphometrische Merkmale oder im Verhaltensauffälligkeit – Score, wobei ein Trend zu vermehrten Aufmerksamkeitsproblemen beschrieben wurde (Crowther et al., 2007). Schaeffer et al. zeigten in einem Kollektiv von jenseits der 34 SSW neugeborenen, normotrophen Kindern, dass in der Gruppe der pränatal steroidexponierten im Anschluß an einen Standard – Stressreiz (Prick – Stoffwechseltest am 4. Lebenstag) eine geringere Stress – Antwort in Form verminderter Spiegel der Alpha-Amylase als Maß sympathischer Stressreaktion, Cortisol und Cortison im Mundspeichel nachweisbar waren. Die über 24 h im Holter – EKG ermittelte HRV war hingegen nicht verändert (Schaeffer et al., 2009, 2010). Der Zeitraum, in dem im Falle drohender Frühgeburtslichkeit eine Lungenreifeinduktion (**LRI**) mit synthetischen Steroiden (**GC**) durchgeführt wird, fällt in eine für die Reifung des ANS kritische Phase. In der Akutphase der Wirkung werden Parameter des Neurovegetativums akut supprimiert. Der Langzeiteffekt wiederholter Dosen suggeriert ein Umschalten von Wachstum hin zu Reifung, wie es an der Veränderung des Geburtsgewichtes und der Beeinflussung von Wachstumshormonen wie Insulin-like-growth-factor-1 und IGF-Binding protein beim Schaf erkennbar wird (Gatford et al., 2008).

### **1.7.3. Das Konzept der ‚Fetalen Programmierung‘**

Ende der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts entstand anhand epidemiologischer Erhebungen die sogenannte ‚Barker – Hypothese‘ (Barker, 1990, 1996). Damit wurde eine Assoziation hergestellt zwischen dem intrauterinen Milieu und dem Auftreten von Herz–Kreislauf–Erkrankungen im höheren Lebensalter. In den folgenden Jahren konnte epidemiologisch und tierexperimentell der Zusammenhang zwischen pränatalen Stresssituationen und der dauerhaft veränderten Adaptation endokriner und metabolischer Prozesse aufgezeigt werden, der einen Einfluss auf die gesundheitliche Entwicklung in Kindheit, Adoleszenz und bis ins hohe Alter hat: Es zeigten sich Veränderungen im Auftreten nicht nur von Herz–Kreislaufkrankungen sondern auch bei Diabetes mellitus Typ II, Lernschwierigkeiten (Heerwagen und Sliwowska, 2010), kognitive und emotionale Auffälligkeiten und Verhaltensprobleme (Linnet und Wisborg, 2006; O’Keefe und O’Callaghan, 2003; Van den Bergh et al., 2005).

Grundlage war zunächst, dass eine mangelhafte intrauterine Versorgung mit einer überproportionalen Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und Adipositasrate im weiteren Verlauf des Lebens assoziiert ist (Plagemann et al., 2004, 2007). So, wie ein Zuviel an Zufuhr zu einer Risikoerhöhung führt, scheint auch ein intrauteriner Mangel die Suszeptibilität für eine dauerhafte metabolische und regulatorische Veränderung zu erhöhen. Das zeigt sich zum Beispiel aus Beobachtungen der Nachkommen aus dem sogenannten ‚holländischen Hungerwinter 1944/45‘ (Heijmans et al., 2008).

Das derzeitige Konzept der langfristigen perinatalen Stoffwechselbeeinflussung geht davon aus, dass ein verändertes Substratangebot in kritischen Phasen der Entwicklung mit einer Alteration im Methylierungsmuster bestimmter DNA – Abschnitte einhergeht. Das Methylierungsmuster der verschiedenen Gene hat einen entscheidenden Einfluss auf das Ableseverhalten und damit den Phänotyp. (Waterland und Jirtle, 2003; Welberg et al. 2001a, b).

Tierexperimentelle Studien weisen auf die Verbindung zwischen pränatalem Stress, intrauteriner Mangelernährung und einer Veränderung in der Wirksamkeit der plazentaren 11beta-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase einerseits und dem postnatalen Auftreten permanenter Hypertension, Hyperglykämie einer erhöhten Aktivität der HPA und veränderter Verhaltensbiologie andererseits hin (Seckl, 2006). Dem wirksamen Schutz des Feten vor einer erhöhten Konzentration eigener oder mütterlicher Nebennierenrindenhormone kommt somit in der Frage langfristiger Auswirkungen des intrauterinen Milieus eine zentrale Bedeutung zu. Sind die physiologischen Prozesse der stressbedingten Readjustierung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse (**HPA**) und deren glukokortikoid-basierte Rückkopplungsregulation plausibel, so ist ihre quantitative Objektivierung beim Menschen selbst schwierig (Linnet und Wisborg, 2006; Button et al., 2007). Cortisol als verlässlicher Marker der HPA Achse ist vergleichsweise einfach, aber erst postnatal bestimmbar.

Auch das sympatho-adrenale System kann durch Stress, Malnutrition oder mütterlichen Nikotinabusus während der Fetalentwicklung beeinflusst werden (Van den Bergh et al., 2005). Sympatho-adrenale Aktivierung die im Rahmen der Stressreaktion mit der Aktivität der HPA Achse koordiniert wird, ist über die Untersuchung des Herzfrequenzmusters sowohl prä – als auch postnatal zugänglich. Damit hat die Untersuchung und Charakterisierung autonomer Rhythmik aus fetalen Herzfrequenzmustern das Potential, ein essentielles diagnostisches Fenster für die Reifung und Entwicklung der HPA und des ANS zu werden.

## 1.8. Methodische Vorarbeiten der Arbeitsgruppe

Während der Durchführung der im Weiteren beschriebenen Untersuchungen wurden zwei gravierende methodische Veränderungen durchgeführt:

Es erfolgte ein Wechsel des biomagnetischen Messsystems von einem 31-Kanal-Gradiometer Messsystem der Firma Philips, Deutschland auf ein 192-Kanal-Triplett-Vektor-Magnetometer der Firma AtB, Italien (siehe hierzu auch Abschnitt 4.1.1. der Methodik).

Im Rahmen einer Dissertation wurde die Vergleichbarkeit der Systeme untersucht (Vogel, 2006; Liehr et al., 2006). Grundlage des erfolgten Intersystemvergleiches waren 15 Datenpaare, aufgezeichnet von gesunden Probandinnen zwischen der 22. und 35. SSW. Es wurden intraindividuelle Datenpaare aufgestellt. Dazu wurde von jeder Probandin in unmittelbarer Abfolge in jedem System ein fMCG von mindestens 5 min aufgenommen. Für beide Systeme wurden die fHRV-Parameter anhand einer MATLAB<sup>®</sup>-Software berechnet, wobei für jedes intraindividuelle Datenpaar Zeitreihen gleicher Intervallzahl und ähnlicher Oszillationsmuster die Grundlage bildeten. In der Auswertung der fHRV-Parameter waren keine signifikanten Intersystem-Unterschiede nachweisbar (Tabelle 2).

**Tabelle 2 Vergleich der biomagnetischen Messsysteme**

Parameter	N	31 Kanal Biomagnetometer		192 Kanal Vektormagnetometer	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
SDNN (ms)	12	9,3	3,8	9,5	4,2
RMSSD (ms)	12	4,0	2,0	4,3	1,3
lnLF (ms.s)	12	2,7	1,4	2,9	1,0
lnHF (ms.s)	12	0,6	1,7	1,0	0,8

Tabelle 2 gibt als Auszug die Ergebnisse der während der Methodenevaluation durchgeführten Vergleichsstudie der beiden konsekutiv im Rahmen der im Folgenden zu beschreibenden Studien genutzten biomagnetischen Messsysteme wieder. Bezogen auf die Ergebnisse der fHRV finden sich keine systematischen Unterschiede zwischen den genutzten Geräten.

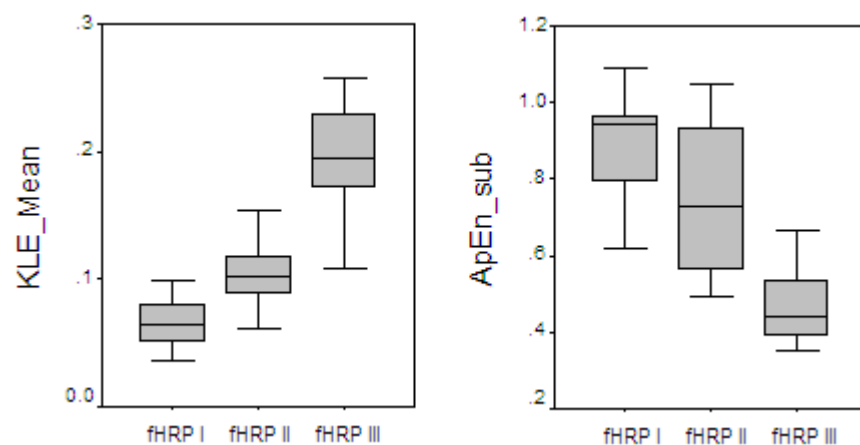
Die Ergebnisse der Analyse von Parametern der HRV sind abhängig von der Dauer der Datenaufzeichnung (Bernston et al., 1997, Task Force, 1996). Es ist davon auszugehen, dass die HRV generell mit der Dauer der Aufzeichnung ansteigt. In den initial in der Literatur beschriebenen Studien zur fHRV aus fMCG wurden Messdauern von 2 bis 5 Minuten angewendet. Als internationaler Standard wurden 5 min kontinuierlich aufgezeichnete Herzfrequenz als Grundvoraussetzung zur Durchführung der fHRV vereinbart (Grimm et al., 2003). In einer eigenen Vergleichuntersuchung sollte der Einfluss der Aufzeichnungsdauer

auf die Ergebnisse der fHRV geprüft werden (Ronneburger et al., 2003). Dabei wurden von 103 gesunden Feten fMCGs mit unterschiedlicher Länge verglichen: in 69 Fällen über 5 Minuten, in den verbleibenden 36 Fällen nur 2 Minuten. Im Fall dieser beiden Alternativen kurzer Zeitreihen fand sich kein Unterschied der linearen Parameter der fHRV jedoch ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse der Komplexitätsanalyse. In der Konsequenz wurden die Messdauern auf 5 Minuten standardisiert.

Mit der Evolution des Konzeptes zur Untersuchung der Abhängigkeit fetaler Herzfrequenzmuster in der fHRV vom fetalen Aktivitätsniveaus (Frank et al., 2006, Schneider et al., 2006, 2008, 2009, 2010), zeigte sich, dass selbst 5 minütige Untersuchungsintervalle die suffiziente Datenanalyse einschränken. So ist die Beurteilbarkeit bezüglich des zugrunde liegenden fetalen Aktivitätsniveaus eingeschränkt, da zu dessen Beurteilung per definitionem ein Zeitfenster von 3 min nötig ist. In der Folge wurde das Untersuchungsintervall auf 30 Minuten ausgeweitet (Hoyer et al., 2009). Über den Zeitraum, in dem die hier vorgelegte Arbeit entstand, wurde in unserer Arbeitsgruppe ein weltweit einmaliger Datensatz von über 350 Aufzeichnungen der fMCG von Feten in der zweiten Schwangerschaftshälfte standardisiert über einen Zeitraum von 30 Minuten zusammengestellt.

Zur Überprüfung des Verhaltens verschiedener Komplexitätsparameter innerhalb der aufgezeichneten Herzschlagzeitreihen in Terminnähe wurden die Approximierte Entropie (Pincus et al., 1992), die Permutationsentropie (siehe Abschnitt 5.1.1.4) und die Kullback-Leibler-Entropie über einen Horizont von 1-2 s (Frank et al., 2006) angewandt. Abbildung 10 zeigt exemplarisch für die ApEn und die KLE\_Mean die Verteilung mit Auftragung über die verschiedenen fHRP (Abbildung 10).

**Abbildung 10 Komplexitätsparameter**



Beide Komplexitätsparameter zeigen eine Abnahme der Komplexität respektive Zunahme der Vorhersagbarkeit der Herzzeitreihe in dem Maß, in dem die fetale Aktivität steigt.

## **2. Zielstellung der Arbeit**

### **2.1. Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation**

Aus den bis hierher gemachten Aussagen ergibt sich, dass sich die Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität, die Zeit- und Frequenzparameter und Komplexitätsmaße der fetalen Herzfrequenzzeitreihe als Reifungsparameter des fetalen Autonomen Nervensystems anbieten, da sie Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des fetalen Organismus an den momentanen Bedarf sind. Dies soll im Rahmen der vorgelegten Arbeit evaluiert werden.

**Erstes Ziel dieser Arbeit** ist somit die erstmalige quantitative Beschreibung der intrauterinen Reifung des autonomen Nervensystems beim unbeeinträchtigten und herzgesunden menschlichen Fetus auf Basis der fHRV gewonnen aus Zeitreihen der fHR nach Aufzeichnung mittels fMCG.

Physiologische Veränderungen des Herzfrequenzmusters treten mit ansteigendem Gestationsalter auf. Darüber hinaus entwickelt der Fetus in utero wechselnde Phasen neurovegetativen Verhaltens, so genannte Aktivitätsphasen, auch Verhaltenszustände oder ‚states‘, die unter anderem durch physiologischerweise unterschiedliche Muster des fHR Verlaufes charakterisiert werden. Gestationsalter und momentaner fetaler Aktivitätszustand sind die beiden stärksten Variablen, von denen das Herzfrequenzmuster des gesunden Feten abhängig ist. Insbesondere der fetale Aktivitätszustand soll somit mit geeigneten Methoden abgeschätzt werden, um die Reifung des Autonomen Nervensystems zu beschreiben.

Zur Bearbeitung des ersten Ziels dieser Arbeit wurden 3 konsekutive Studienansätze mit folgenden *Arbeitshypothesen* verfolgt.

#### **Studienansatz 1: Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe**

- 1. Bei Feten in Terminnähe, bei denen von einer Ausreifung der verschiedenen Aktivitätsniveaus ausgegangen werden kann, finden diese ihren Ausdruck in der fHRV.*
- 2. Hierbei lassen sich bei Feten im aktiven Zustand stärkere Einflüsse des sympathischen Schenkels des ANS nachweisen als bei Feten im ruhigen Zustand.*

#### **Studienansatz 2: Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte**

- 3. Es kommt im Schwangerschaftszeitraum vom Ende des II. Trimesters bis zum Termin zu einer Zunahme der Quantität der fHRV Parameter.*

4. *Da die Herausbildung fetaler Ruhe- und Aktivitätsphasen bereits ab der 24. SSW beginnt, ist im gesamten Untersuchungszeitraum mit einem Unterschied der fHRV in ruhigen und aktiven Zuständen des Feten zu rechnen.*
5. *Da die vorhandene Literatur auf eine Veränderung der zeitlichen Dynamik der autonomen Reifung zwischen der 30. und 32. SSW hinweist, wird erwartet, dass diese sich auch in der Analyse der fHRV ausprägt.*

### **Studienansatz 3: Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes**

Die Ergebnisse aus Studienansatz 1 und 2 mit Bezug auf die **Arbeitshypothesen 1-5** sollen hierin auf ihre Robustheit überprüft werden, indem das Aufzeichnungsintervall auf 30 Minuten verlängert wird.

6. *Es wird erwartet, dass die Verlängerung des Überwachungszeitraumes zu einer Verbesserung der Zuordnung der einzelnen Aktivitätsniveaus führt.*
7. *Des Weiteren wird erwartet, dass sich im Longitudinalvergleich typische Reifungsintervalle darstellen lassen.*

## **2.2. Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation**

Veränderungen der fetalen Herzfrequenzvariation können Ausdruck der Beeinflussung durch definierte Stressoren in utero sein. Der Einfluss intrauteriner Stressoren auf die fetale Reifung findet im Konzept des ‚fetal programming‘ seinen Niederschlag, wonach über einen akuten Effekt hinaus, längerfristige Regulationsveränderungen beschrieben werden, die u.a. zu einer veränderten Disposition für Erkrankungen im späteren Leben führen (Barker et al., 2002).

**Zweites Ziel dieser Arbeit** ist die quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation und deren Reifung auf Basis der fHRV gewonnen aus Zeitreihen der fHR nach Aufzeichnung mittels fMCG.

Studienansatz 4 und 5 untersuchen die Veränderungen der fetalen Herzfrequenzvariation nach routinemäßiger Applikation von synthetischen Steroiden zur medikamentösen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt, die aus Beobachtungen im CTG vorbeschrieben sind. Alle bisherigen Untersuchungen beim Menschen gehen von einer Reversibilität der Veränderungen nach 48 bis spätestens 72 h aus. Es stellt sich somit die Frage nach dem Ursprung der akut nachweisbaren Herzfrequenzveränderungen nach Steroidapplikation und danach, inwieweit persistierende Einflüsse synthetischer

Steroidapplikation an die Mutter auf die autonome Herzfrequenzregulation anhand der fHRV nachweisbar sind bei den Feten, die nach 1 Woche noch nicht geboren sind.

Als definierter chronischer Stressreiz bietet sich die Situation der Intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) auf dem Boden der chronischen Plazentainsuffizienz als eines der Kernprobleme der Perinatalen Medizin an. Sie kann klinisch mittels Dopplersonographie kategorial in Schweregrade klassifiziert werden. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose dient als Surrogatmarker für den Zeitpunkt des Beginns der Plazentainsuffizienz. In einem ersten Pilotstudienansatz (Studienansatz 6a) wurden Feten mit IUGR mit und ohne fetale Kreislaufzentralisation als Ausdruck der Schwere der Versorgungseinschränkung über kurze Zeitintervalle untersucht. Die hier ermittelten Ergebnisse sollten in einer Folgestudie mittels längerer Aufzeichnungsintervalle bestätigt werden (Studienansatz 6b).

Folgende *Arbeitshypothesen* werden aufgestellt.

**Studienansatz 4: Akuter Einfluss von BM bei transplazentarem Einsatz zur LRI auf die autonome Herzfrequenzregulation**

8.. *Die beobachteten Herzfrequenzveränderungen in der Akutphase nach betamethasonexposition sind Ausdruck einer Suppression sympathischer Aktivierbarkeit und Aktivität.*

**Studienansatz 5: Langzeitbeobachtung des Effektes von BM auf die autonome Herzfrequenzregulation**

9. *Es werden signifikant nachweisbare Veränderungen der fHRV auch 1 Woche nach Betamethasongabe an die Mutter erwartet.*

10. *Da in der Akutphase BM den Einfluss des sympathischen Schenkels des ANS supprimiert, wird eine Abschwächung sympathischer Parameter der fHRV während fetaler Aktivitätsphasen erwartet.*

11. *Es wird zudem erwartet, dass der Suppressionseffekt bei Feten höheren Gestationsalters ausgeprägter ist und dass er mit zunehmendem Zeitabstand zur Exposition abnimmt.*

**Studienansatz 6: Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz**

12. *Feten mit IUGR zeigen aufgrund des verstärkten chronischen intrauterinen Stresses eine erhöhte Beanspruchung des sympathischen Schenkels des ANS im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv gleichen Gestationsalters.*

13. *Die Stärke der Veränderung ist abhängig vom Zeitpunkt des Eintretens der Störung und der Schwere ihrer Ausprägung.*

## 2.3. Tabellarische Zusammenfassung der Studienansätze

**Tabelle 3      Übersicht der Studienansätze**

<b>Studien- ansatz</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>Publikation, Präsentation</b>
<b>1</b>	Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe	Frank et al., 2006
<b>2</b>	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte, Querschnittsstudie	Schneider et al. 2008a, 2009
<b>3a</b>	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes, Querschnittsstudie	Hoyer et al. 2009
<b>3b</b>	Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes, Longitudinalstudie	Rudolph et al., 2011
<b>4</b>	Akuter Einfluss von Betamethason bei transplazentarem Einsatz zur Lungenreifeinduktion auf die autonome Herzfrequenzregulation	Schneider et al. 2010
<b>5</b>	Langzeitbeobachtung des Effektes von Betamethason auf die autonome Herzfrequenzregulation	Schneider et al., 2011b
<b>6a</b>	Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz	Schneider et al. 2006
<b>6b</b>	Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes	Schneider et al. 2008b



### **3. Beschreibung des Studienkollektivs**

#### **3.1. Ethische Aspekte**

Bei den durchgeführten Studien handelt es sich um Untersuchungen zur Grundlagenforschung der fetalen Entwicklungsneurologie. Alle stationär betreuten Patientinnen waren unter ständiger ärztlicher Begleitung. Bei der fetalen Magnetocardiographie handelt es sich um ein komplett non-invasives Verfahren zur passiven Aufzeichnung biomagnetischer Felder. Es wird keine Energie zum Feten übertragen. Den mit den Untersuchungen einhergehenden Belastungen für schwangere Frauen (evtl. Transport von der geburtshilflichen Abteilung zur Untersuchungseinrichtung im Biomagnetischen Zentrum, Lagerung unter dem Messgerät, Isolierung in der magnetisch geschirmten Kammer) wurde durch ein geeignetes Design der Studienprotokolle Rechnung getragen.

Die Teilnehmerinnen wurden in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit dem Charakter der jeweiligen Studie, dem Ablauf der Untersuchung und der erwarteten Dauer der Aufzeichnungen in der magnetisch geschirmten Kammer von bis zu 30 Minuten vertraut gemacht. Mit dem Hinweis auf einen jederzeit möglichen Abbruch der Untersuchung wurde das Einverständnis eingeholt. Alle zur Anwendung gekommenen Studienprotokolle wurden durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bestätigt. Das Exemplar eines Aufklärungsbogens ist dem Anhang beigelegt.

#### **3.2. Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation**

##### **3.2.1. Ein – und Ausschlusskriterien**

In die Untersuchungen zur ‚Quantitativen Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation‘ (Studienansätze 1-3) wurden gesunde Schwangere mit Einlingsschwangerschaften zwischen der 22+0 SSW und der 41+6 SSW eingeschlossen. Ausschlusskriterien zur Aufnahme in dieses Studienkollektiv stellten dar:

*Mütterliche Ausschlusskriterien:*

- Alter unter 18 Jahren
- Fehlendes oder entzogenes Einverständnis
- Unbekanntes Gestationsalter (post menstruationem bzw. nach Frühultraschall)
- Mehrlingsschwangerschaft
- Einnahme herzwirksamer Medikamente (z.B. Beta – 2 – Mimetika)
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Wehentätigkeit, Frauen unter der Geburt

- Geburtshilfliche Diagnosen, die die unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für einen Transport zum Messlabor darstellen (Bsp. Vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen, Präeklampsie)

*Kindliche Ausschlusskriterien:*

- Fetale Arrhythmie
- Kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns
- Bekannte chromosomale Abberationen
- Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG: Fischer Score < 8, FIGO Score: suspekt)
- pathologische Veränderungen der fetoplazentalen Dopplerparameter

Darüber hinaus erfolgte für das Normalkollektiv der Ausschluss von Patientinnen, die im Rahmen der Therapie einer drohenden Frühgeburt mit synthetischen Steroiden zur LRI beim Feten behandelt wurden und von Patientinnen bei denen ein fetales Schätzwert unter der 10. Gewichtsperzentile bezogen auf das aktuelle Schwangerschaftsalter festgestellt wurde.

### **3.2.2. Zusammensetzung des Studienkollektives**

#### **3.2.2.1. Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe**

Die Fallauswahl für die Studienansätze 1 und 2 (Abschnitt 3.2.2.1. und 3.2.2.2.) erfolgte retrospektiv aus der zwischen den Jahren 1999 und 2003 in der Arbeitsgruppe aufgebauten Datenbank fetaler Magnetokardiogramme von 5 Minuten Länge bei gesunden Probandinnen. Die Datenbank umfasste insgesamt über 300 Untersuchungen, davon 129 von gesunden Feten gesunder Mütter mit einer Länge von 5 Minuten (Frank et al., 2006).

Auf Basis der Überlegung, dass sich jenseits der 35. SSW der fetale Aktivitätszustand mit einer Sicherheit von mehr als 85 % allein aus dem Vorliegen des entsprechenden Herzfrequenzmusters ablesen lässt (Pillai und James, 1990; Nijhuis et al., 1982; DiPietro et al., 1996), wurden für Studienansatz 1 aus den genannten 129 Datensätzen diejenigen ausgewählt, die in einem Gestationsalter zwischen 35+0 und 40+0 SSW aufgenommen worden waren und weniger als 3 % Detektionsartefakte der fetalen Herzschläge enthielten (siehe Abschnitt 4.4.). Von jedem Feten wurde nur eine Untersuchung in die Auswertung einbezogen. Das Studienkollektiv besteht aus 39 gesunden Feten zwischen 35+0 und 40+0 SSW.

Untersucht wurde die Ausprägung der fHRV stratifiziert nach Vorliegen diskreter fetaler Aktivitätsniveaus (siehe Abschnitt 4.3.)

### **3.2.2.2. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte**

Für Studienansatz 2 wurde der unter Studienansatz 1 aus der Datenbank erhobene Datensatz erweitert um die Schwangerschaftsalter 24+1 bis 41+6 SSW, Untersuchungen gesunder Feten unter Anwendung o.g. Ein – und Ausschlusskriterien, die einmalig im Verlauf der Schwangerschaft über eine Dauer von 5 Minuten mittels fMCG untersucht wurden. Das Studienkollektiv resultierte in 103 entsprechenden Datensätzen. Auf Basis der im Abschnitt 1.5. ausgeführten Überlegungen wurde dieses Studienkollektiv gruppiert ausgewertet. Folgende Gruppierungsebenen wurden gewählt (Schneider et al.; 2008, 2009):

- Gesamtkollektiv
- Gruppierte Analyse nach Gestationsalter  $\neq$  32+0 SSW
- Gruppierte Analyse nach Gestationsalter 24+1 – 32+0 SSW; 32+1 – 34+6 SSW; 35+0 – 41+6 SSW.

### **3.2.2.3. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes**

Bei den Studienansätzen 3 a und b (Abschnitte 3.2.2.3. und 3.2.2.4.) handelt es sich um prospektive Studien, die auf Basis der Ergebnisse der Studienansätze 1 und 2 konzipiert wurden.

Bei Studienansatz 3a handelt es sich um einen Querschnittsansatz.

Unter Anwendung oben genannter Ein– und Ausschlusskriterien wurden im Zeitraum von Juni 2004 bis Oktober 2008 bei 83 Probandinnen insgesamt 143 Untersuchungen durchgeführt. Bei den Probandinnen von deren Feten mehrere Aufzeichnungen zu verschiedenen Schwangerschaftsaltern vorlagen, wurde diejenige mit der technisch höchsten Qualität ausgewählt bzw. eine Auswahl getroffen, um die Verteilung über das beobachtete Schwangerschaftssegment auszugleichen. Es wurde jeweils nur 1 Untersuchung je Fetus berücksichtigt. Aufgrund technischer Artefakte mussten nachträglich noch 10 Datensätze ausgeschlossen werden, so, dass das Studienkollektiv abschließend aus 73 Feten zwischen 22+0 und 41+0 SSW GA bestand.

Auf Basis der im Abschnitt 1.5. ausgeführten Überlegungen und in Folge der Ergebnisse aus Studienansatz 2 wurde auch dieses Studienkollektiv gruppiert ausgewertet. Folgende Gruppierungsebenen wurden gewählt:

- Gesamtkollektiv
- Gruppierte Analyse nach Gestationsalter 22+0 – 26+6 SSW; 27+0 – 30+6 SSW; 31+0 – 34+6; 35+0 - 41+0 SSW.

#### **3.2.2.4. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte im intraindividuellen Longitudinalvergleich**

Studienansatz 3b stellt einen Längsschnittansatz dar. Im Rahmen dieser Studie wurden 42 Probandinnen mit unkomplizierten Einlingsschwangerschaften auf der Basis o.g. Ein- und Ausschlusskriterien im Längsschnittstudiendesign untersucht. Das Gestationsalter der Feten lag zwischen 24+0 und 39+0 SSW.

Die Probandinnen wurden zwei- bzw. dreimal im Rahmen ihrer Schwangerschaft untersucht. Die jeweiligen Messungen wurden in folgende Zeitintervalle einsortiert:

23+1 – 28+0

28+1 – 31+0

31+1 – 35+0

> 35+0

Anhand dieser vier Zeiträume wurden fünf Reifungsintervalle (**RI**) festgelegt. Ein RI stellt dabei den Abstand zwischen zwei Messungen in unterschiedlichen Zeiträumen dar. So beinhaltet RI 1 eine Messung im Zeitintervall 23+1 bis 28+0 und eine weitere Messung zwischen 28+1 und 31+0, RI 2 eine Messung im Zeitintervall 23+1 bis 28+0 und eine weitere Messung zwischen 31+1 und 35+0 usw. RI 1, 3 und 5 werden des weiteren als kurze und RI 2 und 4 als lange Intervalle bezeichnet (siehe Tabelle 17, Abschnitt 5.1.4.1).

In den Studienansätzen 2-3b wurde die Ausprägung der fHRV mit steigendem Gestationsalter in Abhängigkeit vom Vorliegen unterschiedlicher fetaler Aktivitätsniveaus (siehe Abschnitt 4.3.) untersucht.

### **3.3. Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation**

#### **3.3.1. Ein – und Ausschlusskriterien**

In die Untersuchungen zur ‚Quantitativen Beschreibung definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation‘ (Studienansätze 4-6) wurden schwangere Frauen mit Einlingsschwangerschaften eingeschlossen. Die Einschlusskriterien für das Kontrollkollektiv entsprechen denen der Studienansätze 1-3.

Allgemeine Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Studienkollektive der Studienansätze 4-6 stellten dar:

*Mütterliche Ausschlusskriterien:*

- Alter unter 18 Jahren
- Fehlendes oder entzogenes Einverständnis
- Unbekanntes Gestationsalter (post menstruationem bzw. nach Frühultraschall)
- Mehrlingsschwangerschaft
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Wehentätigkeit, Frauen unter der Geburt
- Geburtshilfliche Diagnosen, die die unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für einen Transport zum Messlabor darstellen (Bsp. Vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen, Präeklampsie)

*Kindliche Ausschlusskriterien:*

- Fetale Arrhythmie
- Kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns
- Bekannte chromosomale Abberationen
- Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG: Fischer Score < 8, FIGO Score: suspekt)

Für den Einschluss in *Studienansatz 4* wurden über die oben genannten hinaus folgende Kriterien definiert:

- Schwangerschaftsalter 28+0 – 34+0 SSW
- Normalbefund des geburtshilflichen Ultraschalls (Biometrie und Doppler)

- Therapieindikation zur fetalen LRI aufgrund einer Symptomatik der drohenden Frühgeburt (vorzeitige Wehentätigkeit und Verkürzung der funktionellen sonographischen Zervixlänge auf  $< 3$  cm)

Die Applikation des Medikamentes erfolgte strikt auf der Basis klinischer Indikationsstellung und unabhängig von einer Teilnahme an der Studie. Das Kollektiv zwischen 23+0 SSW und 27+6 SSW wurde aufgrund der Einschätzung, mit einer geburtshilflichen Hochrisikosituation konfrontiert zu sein, a-priori ausgeschlossen. Alle Teilnehmerinnen waren Patientinnen in stationärer Betreuung in der Abteilung Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Jena. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen über die o.g. allgemeinen Ausschlusskriterien persistierende vorzeitige Wehentätigkeit oder aber eine progrediente Verkürzung der Zervixlänge oder Eröffnung des Muttermundes zu verzeichnen waren.

Für den Einschluss in *Studienansatz 5* wurden über die oben genannten allgemeinen Kriterien hinaus folgende Zusatzkriterien definiert:

- Schwangerschaftsalter 23+0 – 34+0 SSW zum Zeitpunkt der Steroidexposition
- Normalbefund des geburtshilflichen Ultraschalls (Biometrie und Doppler)
- Therapieindikation zur fetalen LRI aufgrund einer Symptomatik der drohenden Frühgeburt
- Stabilisierung der Frühgeburtsbestrebungen und Fortgang der Schwangerschaft über eine weitere Woche

Auch hier erfolgte die Applikation des Medikamentes strikt auf der Basis klinischer Indikationsstellung und unabhängig von einer Teilnahme an der Studie.

Die Patientinnen wurden erst nach Abwendung der Frühgeburtsgefahr über die Studie aufgeklärt und bei Einverständnis rekrutiert.

Für den Einschluss in *Studienansatz 6* wurden über die oben genannten hinaus folgende Kriterien definiert:

- Schwangerschaftsalter 28+0 – 39+0 SSW (Studienansatz 6a); 23+0 SSW – 40+0 SSW (Studienansatz 6b)
- Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) diagnostiziert aus fetalem Schätzwicht  $< 5$ . Perzentile nach Voigt (Studienansatz 6a) bzw  $< 10$ . Perzentile (Studienansatz 6b) und pathologisch veränderter uteroplazentarer Perfusion im Doppler der Aa. uterinae

zum Diagnosezeitpunkt. Die Bestätigung der IUGR erfolgte anhand des Geburtsgewichtes  $< 5./10.$  gestationsalterbezogene Gewichtsperzentile.

### **3.3.2. Zusammensetzung des Studienkollektives**

#### **3.3.2.1. Akuter Einfluss von BM bei transplazentarem Einsatz zur LRI auf die autonome Herzfrequenzregulation**

Die Untersuchung akuter Einflüsse der intrauterinen Exposition zu synthetischen Steroiden erfolgte als intraindividueller Vorher–Nachher Vergleich. Hierzu wurde eine Studienuntersuchung unmittelbar vor der Gabe der ersten Dosis eines vollständigen Kurses von 2x12 mg BM i.m. im Abstand von 24 h an die Mutter durchgeführt und die eigentliche Studienmessung 2–6 h nach der 2. Injektion somit im Zeitintervall von 26–30 h nach Beginn der Behandlung. Begleitmedikation erfolgte über den gesamten Zeitraum in identischer Dosis (siehe Tabelle 20 in Abschnitt 5.1.5.).

Aufgrund der geburtshilflichen Risikosituation wurden Schwangerschaften  $< 28+0$  SSW ausgeschlossen. Die obere Grenze des GA für die Indikation zur Lungenreifungsinduktion des Feten von  $34+0$  SSW markiert die obere Altersgrenze der eingeschlossenen Fälle. Es wurden gezielt Phasen fetaler Ruhe für den Vergleich Vorher–Nachher' in beiden Konditionen ausgewählt (siehe hierzu Abschnitt 4.3.). Aus diesem Grund mussten von den initial 12 rekrutierten Patientinnen 4 Vergleichsdatensätze nachträglich ausgeschlossen werden, da in der jeweiligen Vorher–Nachher–Kondition keine vergleichbaren fetalen Ruhezustände vorlagen.

#### **3.3.2.2. Langzeitbeobachtung des Effektes von BM auf die autonome Herzfrequenzregulation**

Die prospektive Studie erfolgte im Zeitraum von Januar 2006 bis April 2010. Die Auswahl, Aufklärung und Rekrutierung der Patientinnen, die aufgrund akuter Frühgeburtsbestrebungen BM erhalten hatten, erfolgte auf der vorgeburtlichen Station der Abteilung Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Jena.

Insgesamt wurden 105 Frauen mit Einlingsschwangerschaften zwischen der  $24+0$  und  $35+0$  SSW zum Zeitpunkt der Untersuchung eingeschlossen. Gemäß Studiendesign wurden in die Studiengruppe Frauen aufgenommen, bei denen die im Vorfeld aufgrund klinischer Symptome einer drohenden Frühgeburt indizierte Standardtherapie einer medikamentösen LRI durch die zweimalige Gabe von 12 mg BM i.m. an die Mutter im Abstand von 24 Stunden durchgeführt wurde, die drohende Frühgeburt jedoch abgewendet werden konnte.

Diese Frauen sollten 7 Tage nach der ersten der beiden BM – Gaben untersucht werden. Insgesamt konnten 29 Frauen eingeschlossen werden, die Abstände zwischen LRI und Untersuchung lagen zwischen 4 und 14 Tagen. Bei allen Frauen war die Symptomatik der drohenden Frühgeburt zum Zeitpunkt der Messung so stabilisiert, dass der innerstädtische Transportweg und die Liegezeit während der Messung (ca 30 min) nach fachärztlicher Einschätzung ohne Risiko zu verantworten war.

Die Studiengruppe von 29 Frauen wurde anhand bereits aufgeführter Vorüberlegungen in 3 Entwicklungsgruppen unterteilt und in jeder dieser Entwicklungsgruppe den Fällen eine im Gestationsalter mit einem Verhältnis von etwa 1:3 gematchte Kontrollgruppe gegenübergestellt. Jeder Fetus wurde einmalig untersucht.

Die Gruppeneinteilung gemäß Schwangerschaftsalter erfolgte in

Gruppe 1	24+0 – 29+0 SSW
Gruppe 2	29+1 – 32 + 0 SSW
Gruppe 3	32+ 1 – 35+0 SSW

Betrachtet wurde bei der Auswertung die Zugehörigkeit zur entsprechenden Entwicklungsgruppe, das fetale Aktivitätsniveau (siehe Abschnitt 4.3.) und der tatsächliche zeitliche Abstand zwischen Betamethasonexposition (Beginn der Behandlung vor 5-7 vs. 8-11 Tagen) und fMCG.



### **3.3.2.3 Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz bestimmt aus kurzen Zeitreihen**

Im Rahmen dieser Pilot - Querschnittstudie wurden Patientinnen rekrutiert, deren Kinder eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) aufwiesen. Insgesamt wurden 36 Feten einmalig im Schwangerschaftsverlauf untersucht. Das Gestationsalter bei Untersuchung diente hierbei als Surrogatmarker für den Zeitpunkt der Erstdiagnose der IUGR. Es erfolgte des weiteren eine Stratifizierung in die Schwere der Störung auf der Basis der fetalen Doppleruntersuchung. 12 der 36 Feten wiesen eine 'Kreislaufzentralisation' auf, die auf einen höheren Grad bzw. ein fortgeschrittenes Stadium der Plazentainsuffizienz hinweist. Es wurden gezielt Herzfrequenzmuster ausgewählt, die einem ruhigen fetalen Aktivitätsniveau entsprachen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.). Der Studiengruppe wurde eine Vergleichsgruppe von 29 gesunden Feten gegenübergestellt, die während der fünfminütigen Messung eine fetale Ruhephase zeigten (siehe Abschnitt 4.3.).

In Analogie zu Studienansatz 2 wurden die Daten folgenden Analysen unterzogen:

- Gesamtkollektiv
- Gruppierte Analyse nach Gestationsalter 24+1 – 32+0 SSW; 32+1 – 35+0 SSW; 35+1 – 40+0 SSW.

### **3.3.2.4. Veränderung der autonome Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes**

Für den Studienansatz 6b konnten für die Studiengruppe insgesamt lediglich 29 Schwangere im Schwangerschaftsalter 23+0 – 40+0 SSW rekrutiert werden. Dabei handelte es sich um Schwangerschaften, die durch IUGR der Feten kompliziert waren. Auf eine Stratifizierung bezüglich der Schwere der Plazentainsuffizienz wurde aufgrund der Kleinheit des Untersuchungskollektives verzichtet. Jeder Fetus wurde einmalig im Schwangerschaftsverlauf untersucht. 7 der Untersuchungen mussten nachträglich wegen technischer Mängel der Aufzeichnung von der Auswertung ausgeschlossen werden, so, dass die Studiengruppe aus letztlich 22 Fällen bestand. Diesen wurde eine Kontrollgruppe von 78 gesunden Feten aus unkomplizierten Schwangerschaften gegenübergestellt.

Die erhobenen Daten wurden im Gesamtkollektiv analysiert und post-hoc nach Gestationsalter  $\leq$  32+0 SSW stratifiziert. Rationale für diese sparsame Stratifizierung bildete vor dem Hintergrund des kleinen Studienkollektives die klinische Bedeutung des

Erreichens und Überschreitens des Reifealters von 32+0 SSW im Hinblick auf perinatale Morbidität, aber auch die Ergebnisse aus Studienansatz 2.

### 3.4. Tabellarische Übersicht über die Studienkollektive

**Tabelle 4      Tabellarische Zusammenfassung der Studienkollektive**

Studien- ansatz	Gestations- Alter (SSW)	Dauer fMCG (min)	Fälle Studien- gruppe	Fälle Kontroll- gruppe	Kontrollierte Variable	Untersuchte Abhängigkeit der fHRV von ...
<b>1</b>	35+0 – 40+0	5	39	%	Gestationsalter	Aktivitätsniveau
<b>2</b>	24+1 – 41+6	5	103	%		Gestationsalter, Aktivitätsniveau
<b>3a</b>	22+0 – 41+0	30	73	%		Gestationsalter, Aktivitätsniveau
<b>3b</b>	24+0 – 39+0	30	42	intra- individuell		Gestationsalter, Aktivitätsniveau
<b>4</b>	28+0 – 34+0	5	8	intra- individuell	Gestationsalter, Aktivitätsniveau: ruhig	Medikamentenwirkung
<b>5</b>	24+0 – 35+0	30	29	76		Gestationsalter, Aktivitätsniveau, Medikamentenwirkung, Zeitabstand zur Gabe
<b>6a</b>	28+0 – 39+0	5	36	29	Aktivitätsniveau: ruhig	Gestationsalter, Schwere der IUGR
<b>6b</b>	23+0 – 40+0	30	22	78		Gestationsalter, Aktivitätsniveau, IUGR

Tabelle 4 fasst die Kollektive der 8 Studienansätze zusammen.

## **4. Methoden**

### **4.1. Technische Umsetzung der fetalen Magnetokardiographie**

#### **4.1.1. Technische Voraussetzungen**

Alle Untersuchungen wurden im Biomagnetischen Zentrum der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt.

Die Daten für die Studienansätze 1, 2, 4, und 6a wurden mittels des 31-Kanal-Biomagnetometer [Philips<sup>R</sup>] erhoben. Das System war in einem heliumgekühlten Dewar installiert und befand sich in einer magnetisch geschirmten Kammer des Typs Ak 3b [Vakuumschmelze Hanau<sup>R</sup>] (Dössel et al., 1993). Der Abschirmfaktor, S, der magnetisch geschirmten Kammer liegt zwischen  $10^3$  und  $10^5$  im Frequenzbereich von 1 Hz bis 100 Hz (Nowak, 1998). Das Messgerät bestand aus 31 symmetrischen Gradiometern erster Ordnung mit einem Spulendurchmesser von 20 mm und einem Abstand von Messspule zu Referenzspule von 70 mm ('Basislänge') (Dössel et al., 1993). Die Sensoren bedeckten eine Kreisfläche mit einem Gesamtdurchmesser von 145 mm mit konkav gekrümmter Grundfläche. Das Rauschen des Messsystems lag unter  $10 \text{ fT/Hz}^{1/2}$  (Dössel et al., 1993). Die Aufhängung des Dewar erlaubte die stufenlose manuelle Höhenverstellung mit Feinabstimmung, sowie in Bezug auf die Längsachse der Probandin die seitliche Verschiebung und das Schwenken längs und quer. Eine Rotation des Gerätes um seine Längsachse ist nicht möglich.

Das SQUID Signal wurde bei den genannten Studienansätzen mit diesem Messsystem über jeweils 5 Minuten mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz und einem Bandpassfilter von 0,3 und 500 Hz abgetastet [CURRY, Neuroscan, Neurosoft, Sterling, VG, U.S.A.].

Simultan wurde ein mütterliches Einzelkanal-EKG mitgeführt, um nachträglich zwischen mütterlicher und fetaler kardialer Aktivität unterscheiden zu können.

Das System wurde im Verlauf der Studien, die zu dieser Arbeit führten, außer Betrieb genommen und durch ein anderes in einer magnetisch geschirmten Kammer der Firma AtB<sup>R</sup>, Chieti, Italien ersetzt.

Somit wurden nach entsprechendem Nachweis der Vergleichbarkeit (siehe hierzu Abschnitt 1.8.) die Daten zu den Studienansätzen 3, 5 und 6b mit einem Vektor-Magnetometer-System [Argos 200, AtB<sup>R</sup>, Italien] erhoben. Dieses System basiert auf 55 Triplets von Magnetometerspulen in der Messebene (insgesamt 165 Sensoren), sowie drei Referenzebenen (jeweils 21, 3 und 3 Sensoren), somit aus insgesamt 192 Sensoren, die die prinzipielle Möglichkeit bieten würden, Software-Gradiometer zu realisieren. Die Basislängen der drei Sensorebenen betragen 90, 180 und 230 mm. Die kreisförmige, glatte Grundfläche des

Dewars überdeckt eine Fläche mit einem Durchmesser von 230 mm. Das Systemrauschen liegt bei  $< 7 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ .

Die Daten für die genannten Studienansätze wurden über eine Zeitdauer von 30 Minuten mit einer Abtastfrequenz von 1024 Hz aufgenommen. Abbildung 11 illustriert die jeweilige Messsituation.

#### **Abbildung 11 Illustration der Messsituation**



Veranschaulichung der Messanordnung innerhalb der magnetisch geschirmten Kammer AK3b [Vakuumschmelze Hanau]. Die schwangere Probandin liegt bequem, in diesem Fall auf dem Rücken. Alle metallischen Gegenstände wurden vom Körper entfernt, die fetale Herzfrequenz aufgezeichnet und das Herz des Kindes sonographisch lokalisiert. Das Messgerät, der Dewar, wurde manuell der mütterlichen Bauchdecke angenähert, so, dass unter normalen Atemexkursionen noch keine Berührung erfolgte.

#### **4.1.2. Vorbereitung und Ablauf der Untersuchungen**

Nachdem die Probandin/Patientin alle Metallgegenstände abgelegt hatte, nahm sie eine bequeme Position auf der in der Kammer bereitgestellten Liege in Rücken - oder Seitenlage ein. Mittels Ultraschall wurden Lage, Stellung und Einstellung des Kindes und die exakte Position des fetalen Herzens bestimmt (Sturm et al., 2004).

Nachfolgend wurde die Dewar - Grundfläche der mütterlichen Bauchdecke über dem fetalen Herz optimal angenähert (Abbildung 10) In Ergänzung erfolgte die Registrierung einer einzelnen Ableitung des mütterlichen EKG nach Einthoven.

Während der jeweiligen Untersuchungen war die Tür der magnetisch geschirmten Kammer geschlossen, die Probandin/Patientin lag ruhig und hatte die Möglichkeit, leise Musik zu hören. Über Videokamera und Gegensprechanlage war eine Kontaktaufnahme jederzeit möglich. Die Messdauern für die Studienansätze 1, 2, 4, und 6a betrugen 5 Minuten, die

Messdauern für die Studienansätze 3, 5 und 6b dreißig Minuten. Die Probandin/Patientin hatte zu jeder Zeit Gelegenheit, die Untersuchung abbrechen zu lassen.

#### **4.2. Signalvorverarbeitung**

Die Reduktion der Überlagerung des Messsignals durch die störende magnetische Aktivität im Rhythmus des maternalen Herzens und die nachfolgende Detektion der fetalen QRS-Komplexe wurden über die Anwendung eines spezifischen Subtraktionsalgorithmus realisiert. Die QRS-Komplexe beider Herzen sind mit einer Maximalamplitude von 2 bis 5 pT im biomagnetischen Rohsignal in der Regel gut abgrenzbar (van Leeuwen et al., 1999b). Aufgrund ihrer weitgehenden Formkonstanz eignen sie sich als Vorlage zur Mustererkennung und damit zur Ermittlung der Zeitpunkte cardialer Aktivität und zur Herstellung einer mittleren Kurve des Erregungsablaufes der beiden nicht – korrelierten magnetischen Herzaktivitätszyklen (Shaw und Savard, 1995; Kähler et al., 2001).

Die stufenweise Signalprozessierung der Daten des 31-Kanal-Biomagnetometers ist in Abbildung 12 illustriert. Der Algorithmus wurde unter Nutzung des Software-Systems PV WAVE <sup>TM</sup> [Visual Numerics Inc., Boulder, C.O., U.S.A.] speziell für diese Anwendung erstellt und basiert auf zwei wesentlichen Prinzipien:

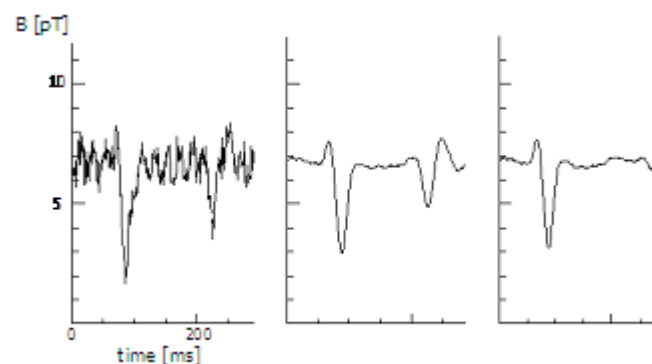
- Musteranalyse und Ermittlung der Herzschlagzeitpunkte
- punktgenaue Mittelung des Herzerregungszyklus (PQRST-Komplex) und Subtraktion vom Ausgangssignal

Die mütterlichen Herzaktionen wurden im EKG-Kanal detektiert. Nach deren Subtraktion erfolgte die Selektion eines repräsentativen fetalen QRS-Komplexes aus dem Kanal der magnetischen Sekundärdaten (Abbildung 12) mit der Maximalamplitude (Quellkanal). Die resultierende ‘Liste der Herzschlagzeitpunkte’ (Triggerliste) erlaubt die Rekonstruktion des fetalen Herzfrequenzverlaufes während der Messung auf der Grundlage der Schlag-zu-Schlag-Intervalle und ist die Grundlage für die fetale Schlag-zu-Schlag-Herzfrequenzvariabilitätsanalyse.

Die Signalprozessierung der mit dem Vektor – Magnetometer gewonnenen Daten erfolgte mittels einer Kombination aus Maximum Coherence Matching (**MCM**) und ‘blind source separation’ – Algorithmen. Die Detektion mütterlicher Herzaktivität aus dem mütterlichen EKG Kanal und deren Subtraktion im fMCG wurde analog zum oben beschriebenen Vorgehen durch einen MCM-Algorithmus realisiert. Aus den so bereinigten Daten wurde die Triggerliste der fetalen QRS – Komplexe mittels ‘blind source separation’ – Algorithmus erstellt. Methodische Details hierzu finden sich bei Comani et al. und DiPetroPaolo et al.

(Comani et al., 2004, DiPietroPaolo et al., 2005). Zur abschließenden visuellen Kontrolle nach den erfolgten Korrekturen konnte der Beat-to-Beat-Scatterplot und das resultierende Kardiogramm dargestellt werden. Die gesamte Prozedur zur Ermittlung der fetalen Herzschlagintervalle wurde mit einem Programm der Firma BMBSys, Jena durchgeführt. Weiterhin konnte visuell eine manuelle Feinkorrektur einzelner fehlerhafter Schlagdetektionen erfolgen. Auf diese Weise konnten über 99% der Herzschläge erkannt werden. In einer intraindividuellen Vergleichsstudie wurde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse überprüft und nachgewiesen (siehe hierzu Abschnitt 1.8.).

### Abbildung 12 Schritte der Herzartefaktreduktion



Mittels eines Filters vom Typ Savitzky – Golay (Hoennecke et al., 1998) wird von den jeweiligen Originaldaten ein geglätteter Sekundärdatensatz erstellt. Ein anhand seines Zeitfensters manuell ausgewählter repräsentativer QRS – Komplex eines gewählten Quellkanals dient als Muster für die Ermittlung der Zeitpunkte der Herzaktionen. Diese Mustererkennung basiert auf dem Prinzip eines ‘Maximum-Coherence-Matching’ (MCM) (Bousseljot und Kreiseler, 1998; Hoennecke et al., 1998; Shaw et al., 1995), eines punktgenauen Vergleiches der Signalmuster unter Verschiebung des gewählten Zeitfensters über die Aufzeichnung im Quellkanal. Hierzu ist die Festlegung von Vergleichskriterien notwendig. Der Formenvergleich erfolgt mittels Korrelation der Messpunkte von Muster und aktuellem Zeitfenster. Es ergibt sich für die Korrelation beider Formen eine Optimierungsfunktion, deren Extremwerte den Zeitpunkten maximaler Übereinstimmung entsprechen. Liegen diese über einer festgelegten Schwellen – Korrelation, so erfolgt im nächsten Schritt die Ermittlung des Verhältnisses der Root Mean Square (RMS) beider Muster als Maß für die Übereinstimmung der Amplituden. Liegt das Verhältnis der RMS im eingegrenzten Annahmebereich, so wird der entsprechende Herzschlagzeitpunkt akzeptiert und in die Triggerliste aufgenommen, andernfalls verworfen. Auf der Grundlage der so ermittelten Herzschlagzeitpunkte wird im zweiten Schritt aus jedem Kanal des ungefilterten Originaldatensatzes eine gemittelte Kurve des Herzerregungszyklus erstellt. Diese wird nach Durchführung einer linearen Basislinienkorrektur punktgenau justiert zu den Herzschlagzeitpunkten aus den Originaldaten subtrahiert (Hoennecke et al., 1998). Das so bereinigte Signal enthält als prominentestes Signal den fetalen QRS – Komplex. Mittels der fetalen Triggerliste lässt sich nachfolgend der fetale Herzfrequenzverlauf rekonstruieren und die fHRV Parameter berechnen.

#### 4.3. Visuelle Klassifikation der fetalen Herzfrequenzmuster

Das fetale Herzfrequenzmuster wurde in Form eines Herzfrequenzverlaufes wie bei der klinisch routinemäßigen CTG Aufzeichnung visualisiert (Abbildung 13). Es diente zur visuellen Abschätzung der fetalen Aktivitätsniveaus, da eine gleichzeitige sonographische Observation des Feten während der fMCG technisch schwer zu realisieren ist (Zhao et al., 2007). In Analogie der Nomenklatur (Herzfrequenzmuster A, B, D) von Nijhuis et al und Pillai und James (Nijhuis et al., 1982, Pillai und James, 1990a) wurden die Herzfrequenzmuster anhand der in Tabelle 5 zusammengefassten Kriterien als Herzfrequenzmuster I – III (fetal heart rate pattern, **fHRP**) klassifiziert. Diese Klassifizierung erfolgte primär durch einen Geburtshelfer mit langjähriger klinischer Erfahrung auf dem Gebiet der Interpretation fetaler Herzfrequenzverläufe, im Laufe der Zeit wurden die am Projekt beteiligten Doktoranden in den Klassifikationsprozess einbezogen und die abschließende Zuordnung eines fHRP durch Mehrheitsentscheidung aus 3 Untersuchern getroffen. Die Klassifikation erfolgte grundsätzlich verblindet zur nachfolgend durchgeführten Analyse der fHRV (Publikation des Verfahrens siehe Tabelle 3, Abschnitt 2.3.). Voraussetzung der Erkennung eines spezifischen Aktivitätsniveaus war eine Zeitdauer von mindestens 3 Minuten.

Die Beschreibung der Herzfrequenzmuster A, B und D nach Nijhuis et al. geht auf fetale Daten ab 32+0 SSW zurück. In Analogie hierzu wurde die Subklassifizierung der fHRP I – III grundsätzlich erst ab 32+0 SSW GA angewendet. Um der Entwicklung fetaler Ruhe – und Aktivitätszyklen ab 23 SSW Rechnung zu tragen, wurden fHRP vor 32+0 SSW in ruhige (fHRP I) oder aktive (fHRP II) eingeteilt (Tabelle 5).

**Abbildung 13 Herzfrequenzverlauf, Klassifikation der fHRP**



Die Abbildung zeigt einen fetalen Herzfrequenzverlauf über 30 min. Zu Illustrationszwecken sind die unterschiedlichen Herzfrequenzmuster gekennzeichnet. In die Auswertung eingeflossen ist jeweils lediglich 1 klassifizierter Abschnitt je Untersuchung.

**Tabelle 5 Kriterien der Herzfrequenzmusterklassifikation**

Gestationsalter (SSW)	fHRP I	fHRP II	fHRP III
<b>24+1 – 32+0</b>	Stabile Herzfrequenz (Variation der visuell bestimmten ‘floating baseline’ von < 10 bpm/3 min) mit geringer	Instabile Herzfrequenz mit variabler ‘floating baseline’, die die Grundfrequenz von 160 bpm nicht überschreitet, mit Oszillationen von > +/- 5 bpm; sporadisches Auftreten von Akzelerationen, kurzzeitiges Überschreiten von 160 bpm möglich	
<b>32+1 – 35+0</b>	Oszillationsbandbreite (< +/- 5 bpm von der ‘floating baseline; isolierte	Variable fetale Herzfrequenz mit einer	Instabile fHR mit häufigen oder langanhaltenden,
	Akzelerationen (>15 bpm über > 15 sec); ‘floating Baseline’ überschreitet nie	Oszillationsbandbreite > +/- 5 bpm von der ‘floating baseline’; häufige,	großen Akzelerationen, die ‘floating baseline’ kann
<b>35+1 – 41+6</b>	Grundfrequenz von 160 bpm.	sporadische Akzelerationen (>15 bpm, >15 sec), fHR überschreitet 160 bpm nur während der Akzelerationen	dabei 160 bpm überschreiten; Oszillationsbandbreite zwischen den Akzelerationen überschreitet 10 bpm von der ‘floating baseline’
Referenz zu Nijhuis et al., 1982	Heart Rate Pattern A	Heart Rate Pattern B	Heart Rate Pattern D

#### 4.4. Analyse der fetalen Herzfrequenzmuster

Studienansätze 1, 2, 4 und 6a lieferten Datensätze von 5 Minuten Länge. Aus diesen wurden nach Klassifikation des fHRP je ein für das fHRP repräsentatives Segment von standardisiert 256 Herzschlägen ausgewählt. Ein Minimum von 3 % fehldetektierter fetaler Herzschläge wurde akzeptiert und linear interpoliert.

Die Studienansätze 3, 5 und 6b lieferten Datensätze von 30 Minuten Länge (siehe Abbildung 12). In diesen Datensätzen wurde die manuelle Korrektur durchgeführt, bis die Rate der Fehldetektionen < 5% betrug. Verbliebene Artefakte wurden linear interpoliert. Aus diesen Datensätzen wurde je ein Segment von 10 Minuten mit stabilem fHRP ausgewählt und für die



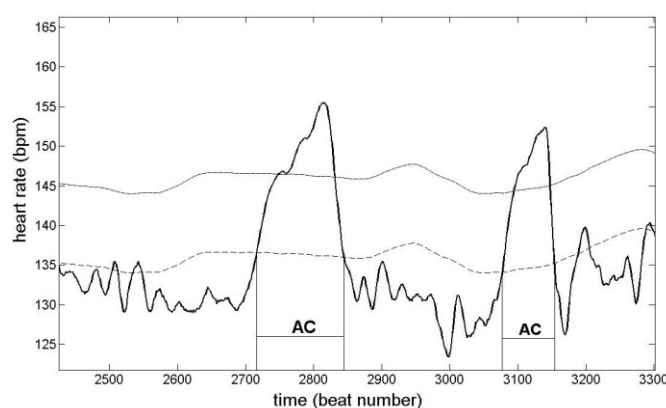
weitere Analyse verwendet. Daneben erfolgte aus diesen 30 minütigen Datensätzen die Analyse über den kompletten 30 minütigen Datensatz unabhängig vom fetalen Aktivitätsniveau. Ausgewertet wurden je dreißigminütiger Aufzeichnung sowohl der gesamte Aufzeichnungszeitraum und je Aufzeichnung ein Abschnitt von 10 Minuten des fHRP mit stabiler Zuordnung zu entweder fetaler Ruhe (fHRP I) oder fetaler Aktivität (fHRP II). Berechnet wurden die Parameter für Abschnitte a 5 min (Task Force, 1996). Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert berechnet (unabhängig–6 Werte; aktivitätsabhängig 2 Werte).

#### 4.4.1. Detektion typischer Herzfrequenzmuster, Akzelerationen, Dezelerationen

Im Rahmen von Studienansatz 3a wurde die Entwicklung typischer fetaler Herzfrequenzmuster untersucht (Hoyer et al., 2009). Herzfrequenzakzelerationen (AC) und Dezelerationen (DC) wurden anhand allgemeiner Standards der Auswertung des CTG definiert als Anstieg bzw. Abfall der fHR von der basalen fHR um jeweils mehr als 15 bpm für mindestens 15 Sekunden (Abbildung 14) (RCOG, 2001).

Um die Entwicklung von AC und DC im Schwangerschaftsverlauf darzustellen, wurden auch ‚unreife‘ Herzfrequenzvariationen über Perioden von 10–29, 30–49, 50–69, 70–89 und 90–109 Schläge systematisch untersucht (entsprechend etwa Zeiten 5–15 sec, 15–25 sec, 20–35 sec; 30–45 sec und 35–60 sec in Abhängigkeit von der jeweiligen fHR).

**Abbildung 14 Akzelerationen und Dezelerationen**



Die Abbildung (Hoyer et al., 2009) veranschaulicht die automatische Detektion fetaler Herzfrequenzakzelerationen anhand der dauerhaften Abweichung der fHR vom gleitenden Mittelwert. Die basale fHR wurde annäherungsweise bestimmt durch ein Mittelungsfenster über jeweils 401 Herschlagintervalle.

AC wurden identifiziert, sobald die fHR kontinuierlich über mehr als 10 bpm von der basalen fHR abwich und die Zeitdauer durch die Schnittpunkte mit der ‚baseline‘ determiniert. Die Identifikation von DC erfolgte korrespondierend. Es erfolgte eine abschließende visuelle Kontrolle. In weniger als 5 % der Detektionen mussten diese nachträglich als inkorrekt eliminiert werden, da eine stufenartige Änderung der Herzfrequenz vorlag.

#### **4.4.2. Bestimmung der linearen Parameter der Herzfrequenzvariabilität**

Die zur linearen Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität herangezogenen Parameter wie sie in Abschnitt 1.6.2. beschrieben wurden, sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Tabelle 6).

Auf Basis der in der Literatur gemachten Überlegungen wurden die Verhältnisse der Parameter überwiegend sympathischen und parasympathischen/vagalen Einflusses als Maße der sympathovagalen Balance exploriert (Zhuravlev et al., 2002, David et al., 2007). Während dies für die Parameter der Frequenzdomäne akzeptierter Standard ist (Task Force, 1996) wurde der Parameter SDNN/RMSSD-Ratio im Rahmen dieser Arbeit neu eingeführt (Schneider et al., 2008).

#### **4.4.3. Bestimmung der komplexen Parameter der Herzfrequenzvariabilität**

Die Untersuchung der Komplexität der betrachteten Herzzeitreihen erfolgte auf Basis der Bestimmung der Permutationsentropie (**PE**), ihres Abkömmlings der sog. Kullback-Leibler-Entropie (**KLE**) und unter Anwendung der Analyse der Transinformation und des Autonomen Informationsflusses. Die theoretischen Grundlagen zu den genannten Verfahren sind in Abschnitt 1.6.3. umrissen. Die Analogie zur Approximierte Entropie (**ApEn**) im selben Vorhersagehorizont wurde für Studienansatz in den Vorarbeiten geprüft (siehe Abschnitt 1.8), da dieser Parameter in der Vergangenheit bereits auf fetale Daten und auf Daten von Neugeborenen erfolgreich Anwendung gefunden hat (Pincus und Viscarello, 1992; Lange et al., 2001).

Eine Übersicht über die verwendeten Komplexitätsparameter in den verschiedenen Studienansätzen, über die Vorhersagezeithorizonte und den Ausdruck steigenden Betrages als Maß für Komplexität bzw. Vorhersagbarkeit gibt Tabelle 7.

**Tabelle 6 Zusammenfassung der lineare Parameter der fHRV und Rationes**

Parameter	Definiton	Interpretation
<b>mHR</b>	Mittlere Herzfrequenz in bpm (Schläge pro Minute)	
<b>Tabelle 6a</b>	<b>Zeitdomäne</b>	
<b>SDNN</b>	Standardabweichung der NN-Intervalle.	reflektiert die Gesamtvariabilität wobei langsame Rhythmen aufgrund ihrer größeren Amplituden einen stärkeren Beitrag leisten
<b>RMSSD</b>	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle	Reflektiert kurzfristige Herzfrequenz-fluktuationen, wie sie typischerweise vagaler Modulation zugeschrieben werden
<b>SDNN/RMSSD</b>	Verhältnis beider Zeitdomäne-Parameter	Überprüfung als Maß der sympatho-vagalen Balance
<b>Tabelle 6b</b>	<b>Frequenzdomäne</b>	
	wiedergegeben wird die spektrale Leistung in $ms^2$ , Angabe der Frequenzen in Hz	
<b>LF (adult)</b>	Low frequency band 0,04 – 0,15	Band niedriger Frequenzen, ermittelt in der Erwachsenenkardiologie (Task Force, 1996)
<b>HF (adult)</b>	High frequency band 0,15 – 0,4	Band hoher Frequenzen, ermittelt in der Erwachsenenkardiologie (Task Force, 1996)
<b>LF/HF</b>	Verhältnis beider Parameter	Überprüfung als Maß der sympatho-vagalen Balance
<b>fHF</b>	Fetal high frequency band 0.4-1.7	reflektiert überwiegend vagale Kontrolle und respiratorische Sinusarrhythmie
<b>fLF</b>	Fetal low frequency band 0.08-0.2	Reflektion überlappender sympathischer und vagaler Kontrolle postuliert
<b>fVLF</b>	Fetal Very Low Frequency band 0.005-0.08 Hz	Reflektion überwiegend sympathisch vermittelter Kontrolle postuliert
<b>fLF/fHF</b>	Verhältnis der beiden jeweiligen Parameter der Frequenzdomäne	Überprüfung als Maß der sympatho-vagalen Balance
<b>fVLF/fHF</b>		
<b>fVLF/fLF</b>		

Tabelle 6 fasst die gewählten Parameter der linearen fHRV zusammen (siehe Abschnitt 4.4.2. und 1.6.2.)

**Tabelle 7      Komplexitätsparameter der fHRV**

<i>Parameter</i>	<i>Beschreibung</i>	<i>Studienansatz</i>
<b>ApEn</b>	Appoximierte Entropie (siehe Abschnitt 1.8.)	<b>1</b>
<b>PE_Mean</b>	Permutationsentropie	<b>1, 2</b>
<b>KLE</b>	<b>Kullback – Leibler – Entropie</b> Abnehmender Betrag – zunehmende Komplexität Ordinale Muster äquidistant abgetasteter Herzzeitreihe	
<b>KLE_1</b>	Vorhersagbarkeit über 0.4 s (mittleres repräsentatives Herzschlagintervall, ungefilterte Herzschlagzeitreihe)	<b>1, 3a, 6b</b>
<b>KLE_Mean</b>	Vorhersagbarkeit als Mittelwert über 1-2 sec.	<b>1, 4</b>
<b>KLE_fHF</b>	Vorhersagbarkeit der fHF Rhythmen (fHF - Bandpass)	<b>3a</b>
<b>KLE_fLF</b>	Vorhersagbarkeit der fLF Rhythmen (fLF Bandpass)	<b>3a</b>
<b>KLE_fVLF</b>	Vorhersagbarkeit der fVLF Rhythmen (VLF Bandpass)	<b>3a, 6b</b>
<b>AIF</b>	<b>Autonomer Informationsfluß</b> Abnehmender Betrag – zunehmende Komplexität Repräsentation der Transinformationsfunktion zum Zeitpunkt AIF ( $\tau$ ) (Abschnitt 1.6.3.2.)	
<b>AIF_NN</b>	Autonomer Informationsfluss über ein NN - Intervall	<b>3a, b, 5</b>
<b>AIF_TP</b>	Autonomer Informationsfluss über Gesamtfrequenzband TF (bit norm)	<b>3b, 4, 5,</b>
<b>AIF_125</b>	Autonomer Informationsfluss über ein Vorhersageintervall von 1,25 s (bit norm)	<b>3b</b>
<b>AIF_long</b>	Autonomer Informationsfluss über Vorhersageintervall zwischen 10 und 20 s (bit norm)	<b>3b, 5</b>
<b>AIF_fHF</b>	Autonomer Informationsfluss im fHF Band (bit norm)	<b>3b, 5</b>
<b>AIF_fLF</b>	Autonomer Informationsfluss im fLF Band (bit norm)	<b>3b, 5</b>
<b>AIF_fVLF</b>	Autonomer Informationsfluss über ein $\tau=6.26-25s$ entsprechend dem fVLF Band (0.02-0.08 Hz).	<b>3a,b, 5</b>
<b>2AMIF-Decay 2</b>	<b>Abfall der linearen Korrelationsfunktion</b> zum nächsten Herzschlag auf Basis der letzten zwei Herzschläge in der Vergangenheit (geringer negativer Betrag entspricht geringem Abfall, geringer Komplexität der Herzzeitreihe)	<b>6a</b>

#### **4.5. Statistische Verfahren**

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS für Windows in den verschiedenen, jeweils aktuellen Versionen durchgeführt [SPSS Inc., Chicago, U.S.A.] Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0.05$ , ein statistischer Trend wird beschrieben bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0.1$ .

Als Verfahren kamen die Korrelationsanalyse nach Spearman oder Pearson, wenn adäquat, (zweiseitig), die lineare Regressionsanalyse, als verteilungsfreie Tests für unabhängig Stichproben der Mann – Whitney – U Test und für voneinander abhängige Stichproben der Wilcoxon – Rangtest zum Einsatz.

Die Auswahl der getesteten Variablen erfolgte anhand der Vorüberlegungen zu unterschiedlichen physiologischen Bedeutungen. Die Ansätze der einzelnen Studien sind explorativ, z. T. handelt es sich um sehr kleine Studienkollektive. Es wurde daher auf eine Adjustierung der statistischen Verfahren für multiple Tests verzichtet. Merkfaktorielle Analysen wurden nur dort durchgeführt, wo sie angesichts ausreichender Gruppenstärken adäquat erschienen. Diese Einschränkungen der Aussagekraft wurden bei der Interpretation der Daten einbezogen.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation**

#### **5.1.1. Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe**

##### **5.1.1.1. Charakterisierung der Studiengruppe**

Aus der in Abschnitt 3.2.2.1. beschriebenen Datenbankselektion geeigneter Fälle resultierte ein Datensatz von 39 Aufzeichnungen aus denen die fetalen Herzfrequenzmuster erstellt und anschließend visuell klassifiziert wurden.

Dem fHRP I entsprachen 11 Fälle (entspr. 28,2 %), dem fHRP II 16 Fälle (41,0 %) und dem fHRP III 8 Fälle (20,5%). Die verbleibenden 4 Fälle konnten keinem der genannten fHRP zugeordnet werden, sie entsprachen am ehesten dem Herzfrequenzmuster C nach Nijhuis et al. 1982 (siehe Abschnitt 1.5.2.) (Nijhuis et al., 1982). Bei Betrachtung als separate Gruppe lagen alle berechneten fHRV Parameter sowohl linear als auch komplex, intermediär zwischen denen der fHRP I und II. Diese 4 Fälle wurden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, so, dass die Zahl der Grundgesamtheit auf 35 Fälle zurückging.

##### **5.1.1.2. Abhängigkeit der linearen fHRV Parameter vom fetalen Aktivitätsniveau**

Zwischen den untersuchten Parametern der linearen fHRV (SDNN, lnLF, RMSSD, lnHF) bestehen hochsignifikante Korrelationen (alle  $r > 0,7$ ; alle  $p < 0,01$ , Spearman). Die höchsten Korrelationen finden sich zwischen SDNN und lnLF ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ , Spearman) und RMSSD und lnHF ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ , Spearman).

Abbildung 15 zeigt die Abhängigkeit der linearen fHRV von der Zuordnung zum fetalen Aktivitätsniveau: Die Parameter SDNN und lnLF der Gesamtvariabilität steigen mit jeweils hochsignifikantem Unterschied ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U) zwischen fHRP I und fHRP II an. Der weitere Anstieg zwischen fHRP II und fHRP III ist nicht signifikant. Zwischen fHRP I und fHRP II kommt es ebenso zu einem signifikantem Anstieg der RMSSD und lnHF ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U). Im Vergleich zu fHRP II ist die RMSSD bei Vorliegen eines fHRP III signifikant vermindert ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-U).

##### **5.1.1.3. Einführung der Ratio SDNN/RMSSD**

Das differente Verhalten von SDNN und RMSSD mit steigender fetaler Aktivität führt zur Einführung eines neuen Parameters als Surrogatmarker der sympatho-vagalen Balance: der **SDNN/RMSSD Ratio**. Die SDNN/RMSSD Ratio steigt im Untersuchungskollektiv gesunder Feten in Terminnähe bei Betrachtung kurzer Herzzeitreihen von 256 Herzschlägen mit

zunehmender fetaler Aktivität signifikant an (jeweils  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U) (Abbildung 16, Abschnitt 5.1.1.4.).

**Abbildung 15 – Lineare fHRV Parameter in Terminnähe**

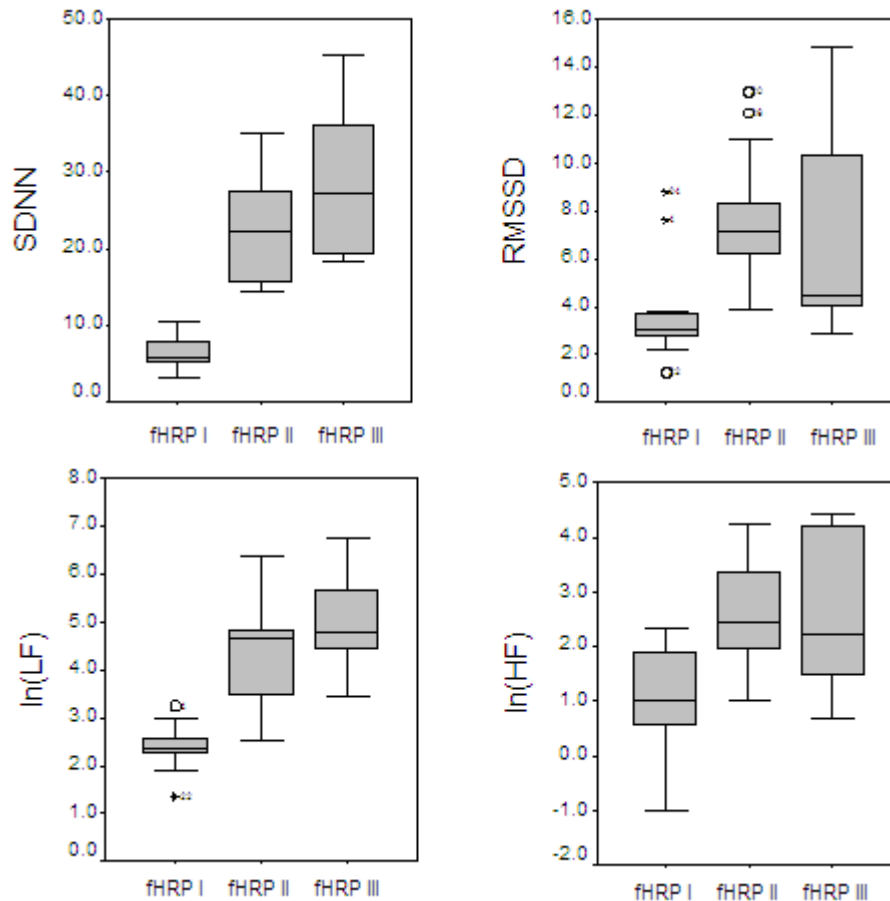


Abbildung 14 gibt die Verteilung der fHRV Parameter bezogen auf die Zuordnung zum jeweiligen fHRP wider. Deutlich wird das analoge Verhalten der linearen fHRV in der Zeit – und Frequenzdomäne. Die Unterschiede in den Parametern zwischen fHRP I und II sind jeweils hochsignifikant ( $p < 0,001$ ), RMSSD ist während fHRP III im Vergleich zu fHRP II signifikant ( $p < 0,05$ ) vermindert.

### 5.1.1.. Die sympathische Trias

Mit der SDNN/RMSSD Ratio und einem Entropiemaß mit der Verzögerungszeit zwischen 1–2 sec (hier PE\_Mean, siehe Abbildung 16, zum methodischen Vergleich AppEn und KLE\_Mean in Abbildung 10 in Abschnitt 1.8.) finden sich zwei diskriminative Parameter, die die Verteilung der fHRP voneinander separieren und sowohl die lineare Gesamt – und Kurzzeitvariabilität als auch die Komplexität der Zeitreihe einbeziehen. (Abbildung 16). Die mHR stellt einen dritten Parameter dar, der die fHRP III signifikant von den fHRP I und II abgrenzt.

Hohe Sympathikusaktivität bei am Termin weitgehend ausgereifter autonomer Regulation geht mit einer Erhöhung der mittleren Herzfrequenz, einer hohen SDNN/RMSSD Ratio und verminderter Komplexität, bestimmt als Entropiemaß mit 1-2 sec Verzögerungszeit, einher, wenn kurze Herzschlagzeitreihen des Feten betrachtet werden.

**Abbildung 16 Die sympathische Trias**

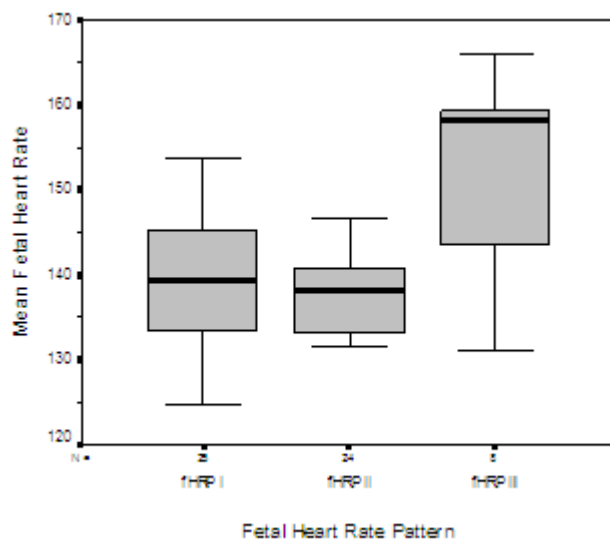
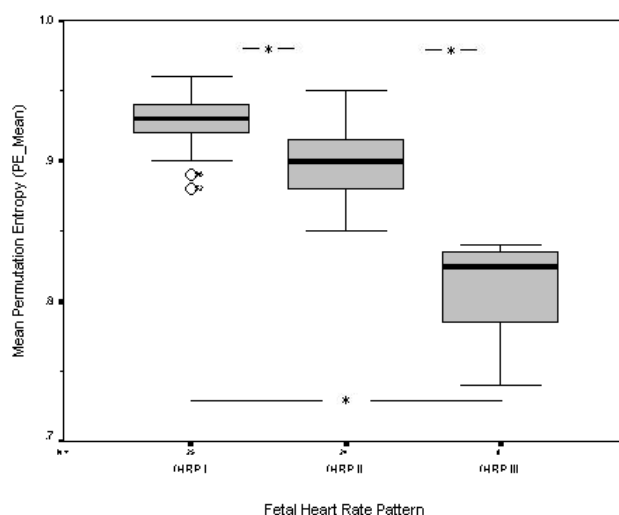
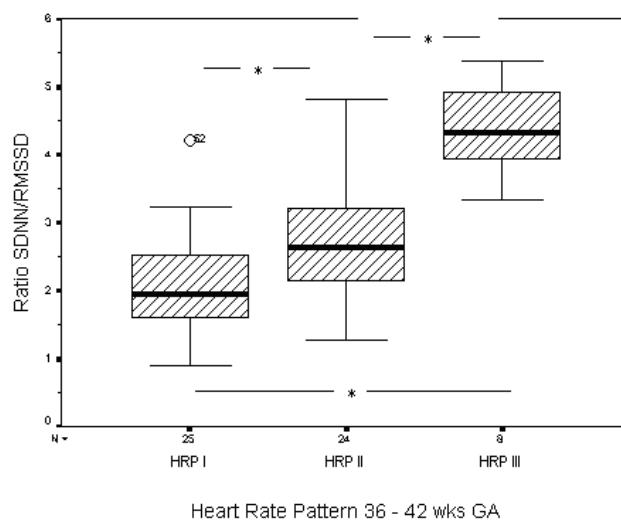


Abbildung 16 gibt die Verteilung der Parameter der sympathischen Trias wider: mHR, SDNN/RMSSD Ratio und mittlere Permutationsentropie. Zeichenerklärung:

\*  $p < 0,001$ , Mann – Whitney U.





## 5.1.2. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte

### 5.1.2.1. Charakterisierung des Studienkollektivs

In das Studienkollektiv wurden insgesamt 103 gesunde Feten zwischen 24+1 und 41+6 SSW eingeschlossen. Alle Herzfrequenzmuster wurden nach dem beschriebenen Standard erstellt und visuell klassifiziert. Die Verteilung der fHRP und die Unterteilung der Studienpopulation in Gestationsaltergruppen ist in Tabelle 8 aufgelistet (Tabelle 8), die Verteilung der einzelnen Untersuchungen über das betrachtete Schwangerschaftssegment Abbildung 17 zu entnehmen.

**Tabelle 10 – Verteilung der Studienpopulation**

Gruppen	Fetales HRP I	Fetales HRP II	Fetales HRP III	Gesamt
<b>Gruppe 1</b>	12	20	-	32
<b>24+0-32+0 SSW</b>	[29.3 %], (37.5 %)	[39.2 %], (62.5 %)		[31.1 %], (100 %)
<b>Gruppe 2</b>	4	7	3	14
<b>32+1-35+0 SSW</b>	[9.8 %], (28.6 %)	[13.7 %], (50 %)	[27.3 %], (22.4 %)	[13.6 %], (100 %)
<b>Gruppe 3</b>	25	24	8	57
<b>35+1-41+1 SSW</b>	[60.9 %], (43.9 %)	[47.1 %], (42.1 %)	[72.7 %], (14.0 %)	[55.3%], (100 %)
<b>Gesamt</b>	41	51	11	103
	[100 %], (39.8%)	[100 %], (49.5%)	[100 %] (10.7%)	[(100%)]

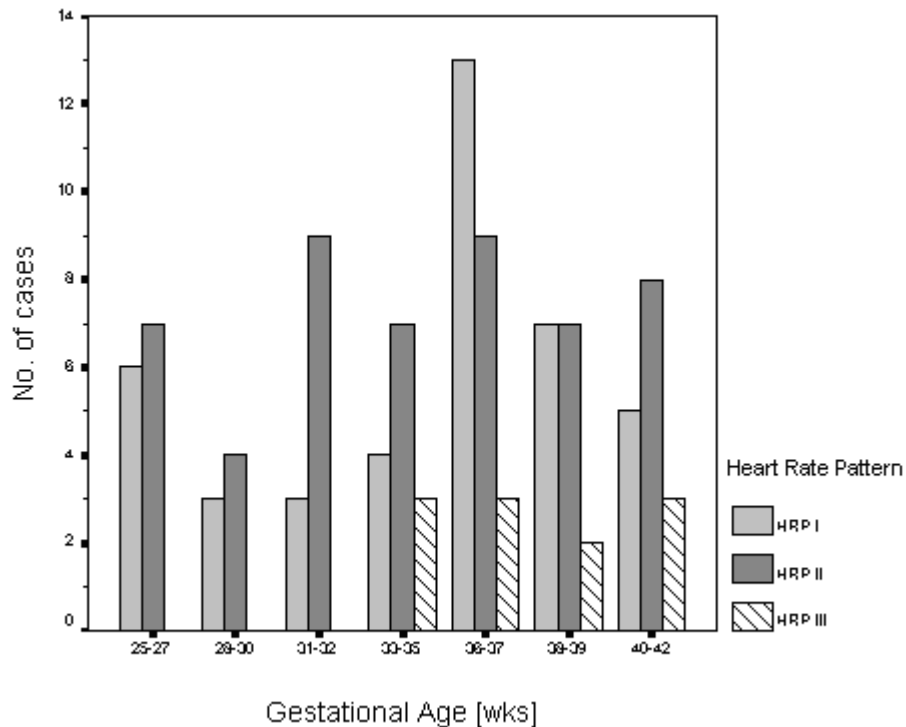
Tabelle 10 listet die Verteilung der Studienpopulation über die anhand der methoischen Vorüberlegungen gebildeten Studiengruppen und die jeweils vorgefundenen fHRP auf. Zeichenerklärung: ( ) – zeilenweise; [ ] spaltenweise.

Für einen Teil der explorativen Datenanalyse (siehe Abschnitt 5.1.2.2.) und der Betrachtung nach gruppierten Gestationsaltern mit cut off  $\leq 32+0$  SSW wurden die Feten mit fHRP III aus methodischen Vergleichbarkeitsgründen der Daten von der Analyse ausgeschlossen. In diesen Fällen bezieht sich die Grundgesamtheit auf 92 und nicht auf 103 Fälle.

fHRP I wurde in 41/103 Fällen (39,8%) und fHRP II in 51/103 Fällen (49,5%) beobachtet, 11/71 Fälle jenseits 32+0 SSW wurden dem fHRP III zugeordnet (15,3%). In dieser Untergruppe fanden sich 29/71 Feten mit fHRP I (40,8%) und 31/71 Feten mit fHRP II (43,7%).

**Abbildung 17**

**Balkendiagramm Verteilung über die Schwangerschaftswochen**



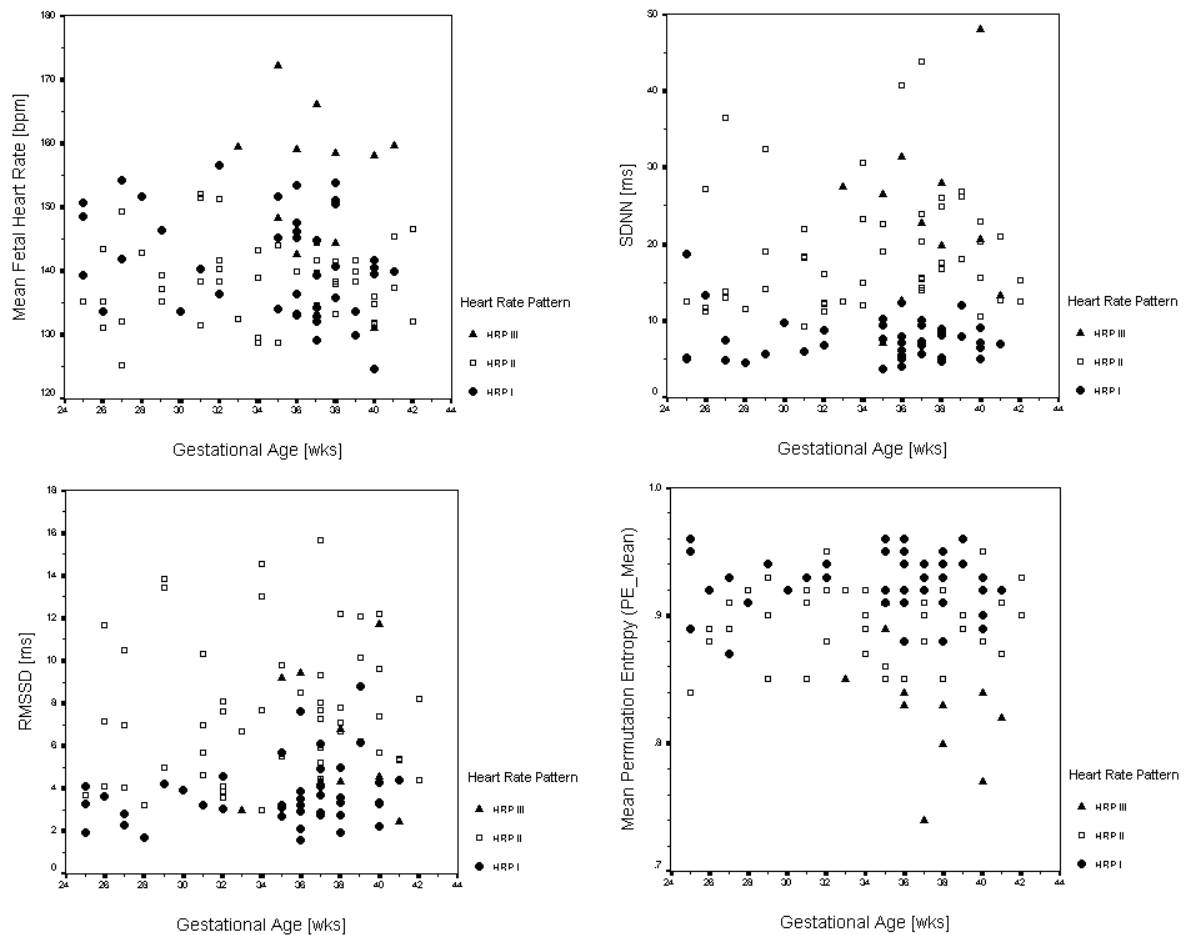
Verteilung der Fälle über den Untersuchungszeitraum, Angabe des GA in laufenden Wochen.

**5.1.2.2. Explorative Datenanalyse**

Auch bei Erweiterung des betrachteten Gestationsalterssegmentes findet sich weiterhin die hohe, hochsignifikante Korrelation zwischen den linearen fHRV Parametern der Zeitdomäne und den klassischen Frequenzparametern (Details: siehe Tabelle 9 – Korrelationen der fHRV Parameter).

Die individuellen Verteilungen der fHRV Parameter in Abhängigkeit vom GA sind Abbildung 18 zu entnehmen. Die Einzelwerte aller betrachteten fHRV Parameter streuen über einen großen Bereich. Eine signifikante Korrelation mit steigendem Gestationsalter ist in diesem Studienkollektiv für die linearen fHRV Parameter weder für das Gesamtkollektiv, noch für die einzelnen diskreten fHRP zu beobachten (Tabelle 10). In unterschiedlichem Maße präsentiert sich die Zuordnung der fHRP in einer Clusterbildung der Verteilungen von fHRP I – III (Abbildung 18)

**Abbildung 18 Streudiagramme der fHRV Parameter - Verteilung**



Streudiagramme der Verteilungen der einzelnen fHRV Parameter: mHR, SDNN, RMSSD und Permutationsentropie über das betrachtete Schwangerschaftssegment.

Bei Vorliegen eines fHRP I korrelieren die mHR ( $p < 0,1$ ) und die SDNN/RMSSD Ratio ( $p < 0,05$ ) negativ mit dem Gestationsalter (Tabelle 10, Abbildung 19). Der beschriebene Unterschied wird bei graphischer Auftragung beider Parameter mit dem GA für fHRP I und II deutlich (Grundgesamtheit 92 Fälle, Abbildung 19). Der Komplexitätsparameter PE\_Mean zeigt eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,05$ ) mit dem Gestationsalter für fHRP III. Abbildung 19 c zeigt eine charakteristische ‚Clusterbildung‘ der Werteverteilung bei Auftragung der SDNN/RMSSD Ratio gegen die Komplexität (Abbildung 19).

**Tabelle 9 – Korrelationen der fHRV Parameter**

<i>Parameter</i>	<i>Gruppe</i>	<i>RMSSD</i>			<i>lnLF</i>			<i>lnHF</i>		
		<i>Gesamt</i>	<i>&lt;32</i>	<i>&gt;32</i>	<i>Gesamt</i>	<i>&lt;32</i>	<i>&gt;32</i>	<i>Gesamt</i>	<i>&lt;32</i>	<i>&gt;32</i>
			<i>wks</i>	<i>wks</i>		<i>wks</i>	<i>wks</i>		<i>wks</i>	<i>wks</i>
<i>SDNN</i>	Overall	<b>0.795</b>	<b>0.815</b>	<b>0.788</b>	<b>0.794</b>	<b>0.774</b>	<b>0.806</b>	<b>0.781</b>	<b>0.808</b>	<b>0.774</b>
	HRP I	<u>0.366</u>	0.451	<i>0.469</i>	<b>0.671</b>	<i>0.809</i>	<u>0.467</u>	<i>0.456</i>	<u>0.656</u>	0.337§
	HRP II	<b>0.695</b>	<b>0.771</b>	<b>0.628</b>	<b>0.638</b>	<i>0.697</i>	<i>0.566</i>	<b>0.678</b>	<b>0.737</b>	<b>0.630</b>
<i>RMSSD</i>	Overall	-	-	-	<b>0.737</b>	<b>0.704</b>	<b>0.757</b>	<b>0.854</b>	<b>0.863</b>	<b>0.849</b>
	HRP I	-	-	-	<i>0.408</i>	0.486	<i>0.509</i>	<b>0.660</b>	<u>0.581</u>	<b>0.716</b>
	HRP II	-	-	-	<b>0.647</b>	<b>0.770</b>	<i>0.529</i>	<b>0.822</b>	<b>0.914</b>	<b>0.748</b>
<i>lnLF</i>	Overall	-	-	-	-	-	-	<b>0.878</b>	<b>0.877</b>	<b>0.881</b>
	HRP I	-	-	-	-	-	-	<b>0.725</b>	<b>0.862</b>	<b>0.670</b>
	HRP II	-	-	-	-	-	-	<b>0.814</b>	<b>0.799</b>	<b>0.826</b>

Zeichenerklärung: fett p<0,001; kursiv p<0,01; unterstrichen p<0,05; § Trend p<0,1; Korrelation nach Spearman

**Tabelle 10 – Korrelation mit dem Gestationsalter**

<b>Korrelation</b>	<b><i>Gestationsalter</i></b>			
	<i>Gesamt</i>	<i>fHRPI</i>	<i>fHRPII</i>	<i>fHRPIII</i>
<i>SDNN</i>	0.08	-0.13	0.12	0.04
<i>RMSSD</i>	0.08	0.253	0.10	0.12
<i>PE_Mean</i>	-0.06	0.03	0.19	<b>-0.66</b>
<i>mHR</i>	-0.03	<i>-0.29</i>	-0.02	-0.24
<i>SDNN/RMSSD</i>	-0.02	<b>-0.32</b>	-0.02	0.34

Korrelationen der untersuchten Parameter zum Gestationsalter: fett p<0,05, kursiv p<0,1

Über den gesamten Schwangerschaftszeitraum betrachtet zeigen alle linearen fHRV Parameter eine negative Korrelation mit der mHR (Tabelle 13, Grundgesamtheit 92 Fälle). Die Verhältniszahlen SDNN/RMSSD Ratio und LF/HF Ratio sind nur bei Vorliegen eines fHRP II positiv mit der mHR korreliert (Tabelle 11).

**Tabelle 11 Korrelation von fHRV und mHR**

<i>Parameter</i>	<i>fHRP I</i>	<i>fHRP II</i>				
<i>mHR</i>	<i>Gesamt</i>	< 32 wks	> 32 wks	<i>Gesamt</i>	< 32 wks	> 32 wks
<i>SDNN</i>	<u>-0.375</u>	-0.544§	-0.357§	-0.190	-0.391§	0.041
<i>RMSSD</i>	-0.489	-0.294	-0.513	-0.380	-0.326	<u>-0.398</u>
<i>SDNN/RMSSD</i>	0.101	-0.357	0.253	<u>0.313</u>	0.023	0.559
<i>Ratio</i>						
<i>lnLF</i>	-0.496	-0.501§	<b>-0.599</b>	<u>-0.283</u>	-0.091	<u>-0.406</u>
<i>lnHF</i>	<b>-0.656</b>	-0.715	<b>-0.608</b>	-0.400	-0.410§	<u>-0.368</u>
<i>LF/HF Ratio</i>	0.219	0.110	0.204	<u>0.349</u>	0.575	0.122

Zeichenerklärung: fett p<0,001; kursiv p<0,01; unterstrichen p<0,05; § Trend p<0,1; Spearman.

**Abbildung 19 Interrelationen von mHR, SDNN/RMSSD, GA und Komplexität**

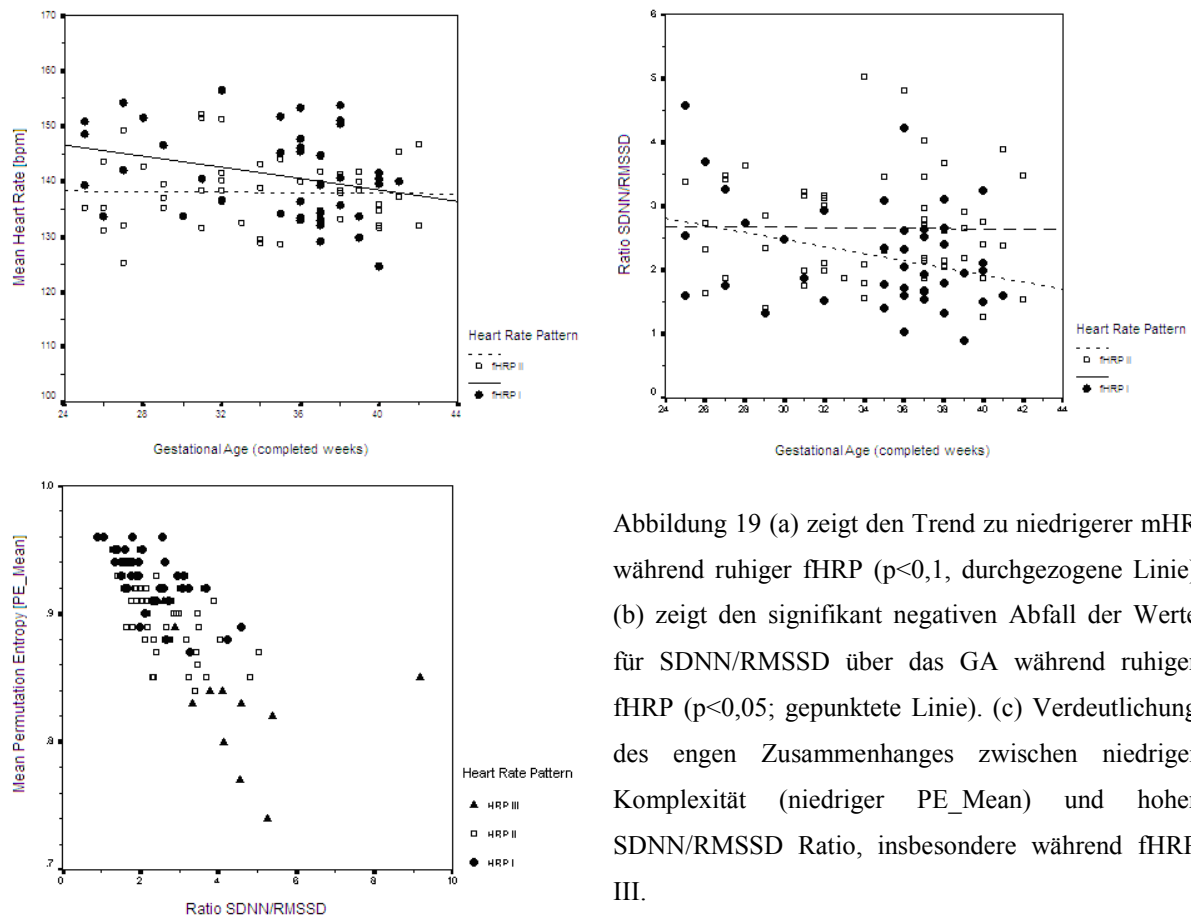


Abbildung 19 (a) zeigt den Trend zu niedrigerer mHR während ruhiger fHRP ( $p<0,1$ , durchgezogene Linie) (b) zeigt den signifikant negativen Abfall der Werte für SDNN/RMSSD über das GA während ruhiger fHRP ( $p<0,05$ ; gepunktete Linie). (c) Verdeutlichung des engen Zusammenhanges zwischen niedriger Komplexität (niedriger PE\_Mean) und hoher SDNN/RMSSD Ratio, insbesondere während fHRP III.

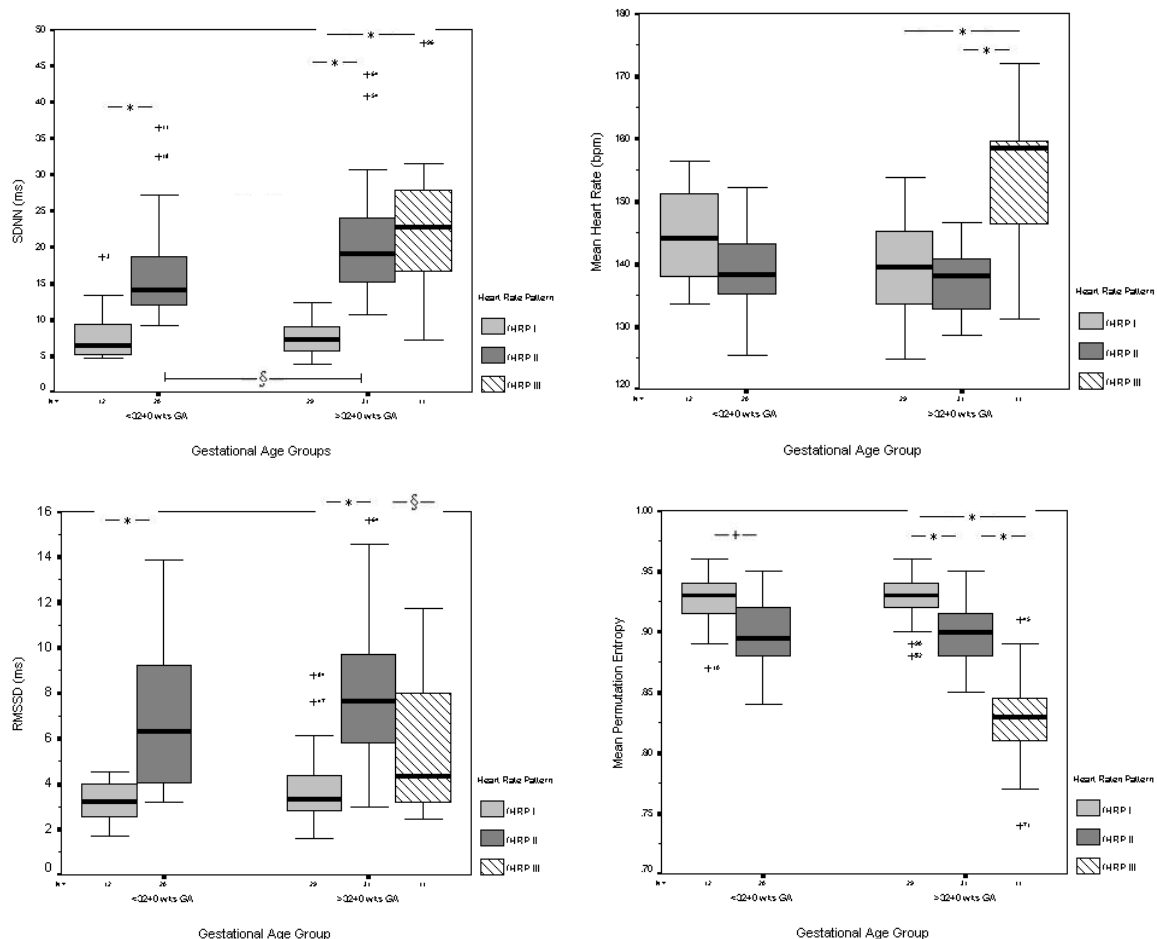
### 5.1.2.3. Gruppierte Gestationsalter. $\leq 32+0$ SSW

Im nächsten Schritt erfolgt die Gruppierung der Grundgesamtheit sowohl in die fHRP I – II (bzw. III) und die Aufspaltung des Schwangerschaftszeitraums in die beiden entwicklungsphysiologisch wichtigen Abschnitte zwischen 24 – 32 SSW und 33 – 41 SSW.

Die Verteilung der fHRV Parameter innerhalb dieser Gruppenbildung zeigt Abbildung 20.

Die für die SDNN/RMSSD Ratio beschriebene signifikant negative Korrelation mit dem GA im fHRP I findet sich wieder in der LF/HF Ratio ( $r=-0,36$ ;  $p<0,01$ ). Der Abfall mit dem GA ist vor 32+0 SSW stärker, nach 32+0 SSW für die SDNN/RMSSD Ratio noch nachweisbar ( $r=-0,394$ ;  $p=0,21$  vs.  $r=-0,11$ ;  $p=0,057$ ) während er jenseits 32+0 SSW für LF/HF Ratio vollständig verschwindet ( $r=-0,25$ ;  $p=0,43$  vs.  $r=0,02$ ;  $p=0,92$ ).

**Abbildung 20** Gruppierte Analyse  $\leq 32$  SSW, Boxplots



Boxplot – Verteilung der fHRV Parameter getrennt nach  $\leq 32$  SSW. Zeichenerklärung: \*  $p<0,001$ ; +  $p<0,01$ ; §  $p<0,05$ ; Mann Whitney U.

Die Beziehung zwischen den Verhältniszahlen und ihren Einzelkomponenten ist Tabelle 12 zu entnehmen. Während ruhiger fHRP ist vor 32+0 SSW eine stärkere Korrelation der

Verhältnisse zum jeweiligen Parameter der Gesamtvariabilität (SDNN bzw. lnLF), nach 32+0 SSW zum jeweiligen Kurzzeitvariabilitätsparameter ablesbar. Im Gegensatz hierzu steigt die Abhängigkeit der SDNN/RMSSD Ratio von der SDNN bei fHRP II im Gestationsverlauf, während der LF/HF Ratio hier hauptsächlich von der lnHF Komponente abhängt.

**Tabelle 12 Korrelation der fHRV Parameter mit den Maßen der Sympatho – vagalen Balance**

(a)

Parameter/Gruppe SDNN/RMSSD Ratio	SDNN			RMSSD		
	Gesamt	< 32 wks	> 32 wks	Gesamt	< 32 wks	> 32 wks
Gesamt	<b>0.38</b>	0.25	<b>0.44</b>	-0.20§	-0.29	-0.14
fHRP I	<b>0.57</b>	0.82	0.32 §	-0.49	-0.12	<b>-0.61</b>
fHRP II	0.24§	0.04	0.33§	<b>-0.48</b>	-0.56	<u>-0.47</u>

(b)

Parameter/Gruppe LF/HF Ratio	lnLF			lnHF		
	Gesamt	< 32 wks	> 32 wks	Gesamt	< 32 wks	> 32 wks
Gesamt	0.06	0.10	0.03	<b>-0.38</b>	<u>-0.36</u>	-0.41
fHRP I	0.40	<u>0.61</u>	0.05	-0.25§	0.14	<b>-0.66</b>
fHRP II	-0.25	-0.13	-0.29	<b>-0.69</b>	-0.66	<b>-0.74</b>

Tabelle 14 a und b stellt den Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern der sympatho-vagalen Balance und den sie bestimmenden Faktoren her. Es zeigt sich, eine Abnahme der Abhängigkeit von SDNN/RMSSD zur SDNN und Zunahme derselben zur RMSSD für ruhige fHRP mit steigendem GA. Dagegen steigt die Abhängigkeit der SDNN/RMSSD Ratio von der SDNN während aktiver Phasen (a).

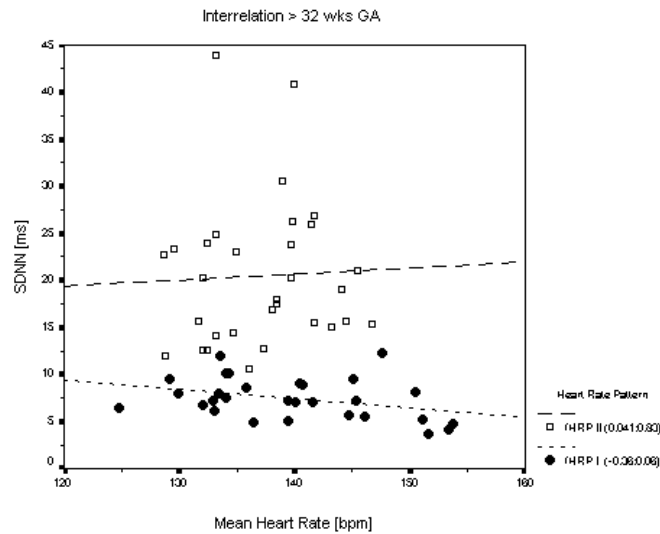
Zeichenerklärung: fett  $p < 0,001$ ; kursiv  $p < 0,01$ ; unterstrichen  $p < 0,05$ ; § Trend  $p < 0,1$ ; Spearman.

Während aktiver fHRP zeigt die LF/HF Ratio vor 32+0 SSW einen Trend zum Anstieg ( $r^2=0,389$ ;  $p < 0,1$ ) der jenseits von 32+0 SSW verschwindet.

Bemerkenswert ist die jenseits von 32+0 SSW aufgehobene negative Korrelation zwischen SDNN und der mHR bei fHRP II (Abbildung 21).

Abbildung 21

## Interrelation zwischen SDNN und mHR bei fHRP II



Die negative Korrelation zwischen SDNN und mHR (s.a. Tabelle 13) ist für fHRP II jenseits von 32 SSW aufgehoben (gestrichelte Linie).

## 5.1.2.4. Gruppierung der Gestationsalter nach Entwicklungsmeilensteinen

Bei Gruppierung der Fälle nach Entwicklungsmeilensteinen, wie sie in Tabelle 10 (Abschnitt 5.1.2.1.) angegeben sind, ergibt sich für die Verteilung der fHRV Parameter das in Abbildung 22 dargestellte charakteristische Bild.

**Tabelle 13 Numerische Verteilung der untersuchten fHRV Parameter über die einzelnen Subgruppen**

Gp.	fHRP	SDNN [ms]	RMSSD [ms]	mHR [bpm]	PE_Mean	SDNN/RMSSD
1	I	6.5 (5.0;9.6)	3.3 (2.4;4.0)	144.2 (137.2;151.4)	0.930 (0.913;0.940)	2.52 (1.65;3.19)
	II	14.0 (11.9;18.8)	6.3 (4.1;9.8)	138.4 (135.2;143.4)	0.895 (0.880;0.920)	2.80 (1.99;3.21)
2	I	8.6 (5.7;9.9)	3.2 (2.9;4.5)	139.6 (134.1;148.4)	0.935 (0.915;0.955)	2.07 (1.60;2.72)
	II	19.1 (13.8;23.0)	7.7 (6.1;11.4)	132.5 (129.1;141.1)	0.890 (0.865;0.910)	2.10 (1.84;2.89)
	III	26.5 (16.8;27.0)	3.0 (2.9;6.1)	159.6 (154.0;165.8)	0.890 (0.870;0.900)	2.89 (2.74;6.02)
3	I	7.2 (5.7;8.6)	3.5 (2.9;4.4)	139.5 (133.4;145.3)	0.930 (0.920;0.940)	1.95 (1.60;2.53)
	II	19.2 (15.4;24.5)	7.5 (5.8;9.5)	138.2 (133.2;140.7)	0.900 (0.880;0.915)	2.64 (2.15;3.22)
	III	21.8 (16.6;29.7)	4.5 (3.9;8.1)	158.3 (143.6;159.4)	0.825 (0.785;0.835)	4.33 (3.94;4.92)

Angaben zum Median (25./75. Perzentile), siehe auch Abbildung 18, 20 und 22, die auf den identischen Daten beruhen. Gp. = Gestationsaltergruppe ( wie in Tabelle 10)



In jeder der betrachteten Subgruppen sind sowohl die SDNN als auch die RMSSD für fHRP II signifikant höher als während fHRP I ( $p < 0,01$  für alle Gruppenunterschiede, Mann-Whitney-U), nicht jedoch die mHR (siehe Abbildung 22). Die Komplexität der Zeitreihen ist reziprok mit steigender Aktivität vermindert. Über die Gestationsaltergruppen finden sich innerhalb von fHRP I und II jeweils keine signifikanten Veränderungen, mit Ausnahme des Vergleiches der SDNN über Subgruppe 1 und 3 bei fHRP II ( $p = 0,04$ , Mann-Whitney-U). Die in Abbildung 22 zusammengefassten numerischen Daten sind in Tabelle 15 aufgeführt

**Abbildung 22 Gruppenweise Analyse der fHRV**

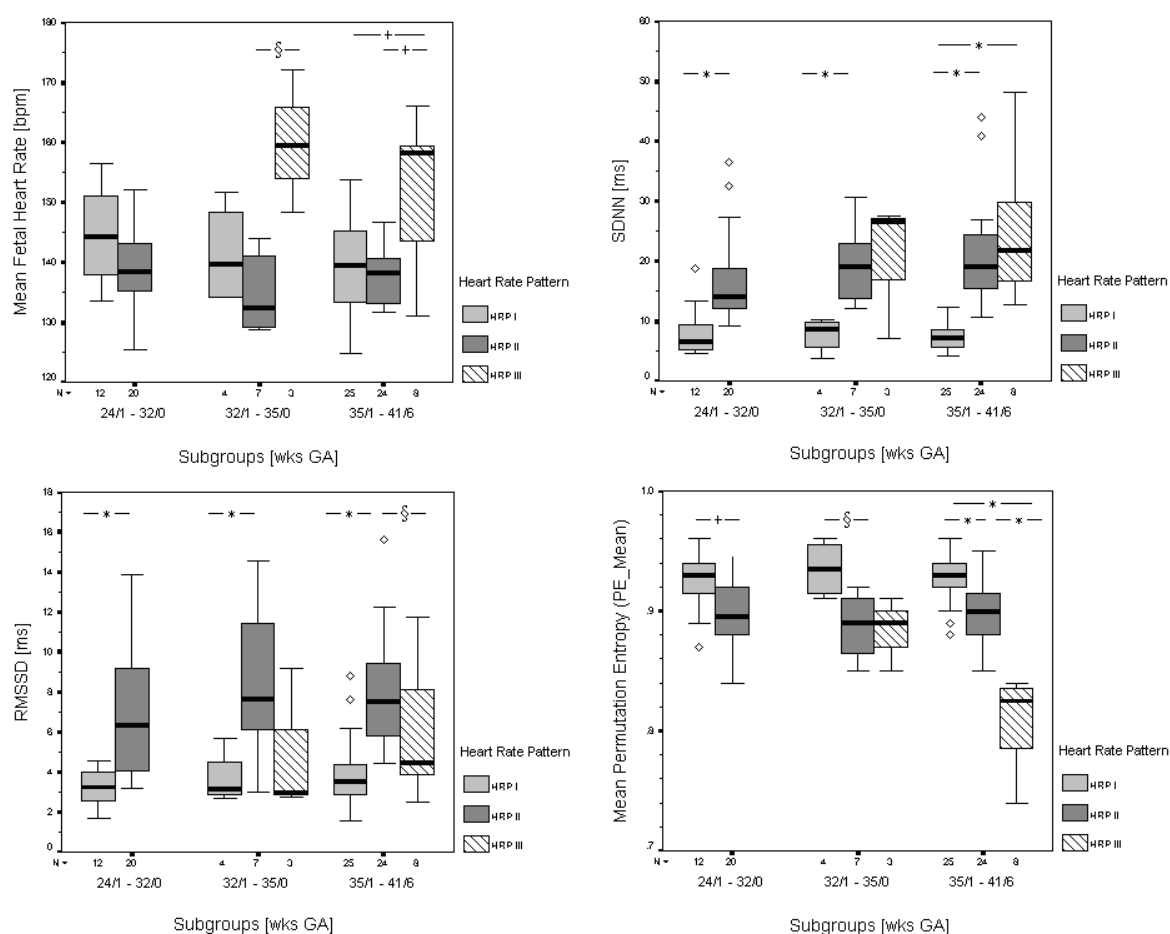


Abbildung 22 gibt mit Redundanz die Ergebnisse aus Abbildung 20 wieder, erweitert um die Subgruppierung der zweiten Hälfte des letzten Schwangerschaftstrimesters. Zeichenerklärung: \*  $p < 0,001$ ; +  $p < 0,01$ ; §  $p < 0,05$ ; Mann Whitney U.

Die Verteilung der Parameter in der Subgruppe in Terminnähe bestätigt mit einer höheren Fallzahl die Ergebnisse aus Studienansatz 1 (z.T. identische Fälle enthalten). Für die lineare fHRV finden sich nicht davon abweichende Ergebnisse auch in der intermediären Subgruppe

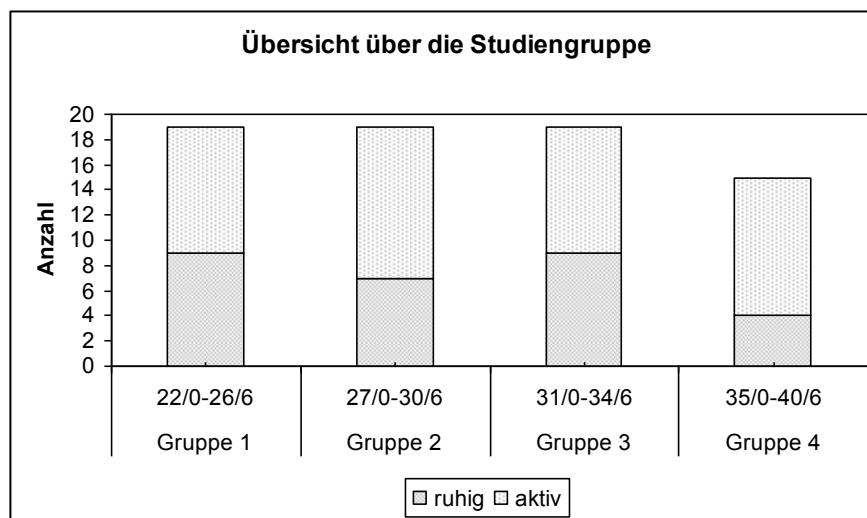
32+0 – 35+0 SSW. Die signifikante Abnahme der Komplexität ist jedoch erst jenseits der 35+0 SSW evident (vgl. hierzu auch Abb.20 und 22).

### 5.1.3. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes

#### 5.1.3.1. Charakterisierung der Studiengruppe

Der endgültige Datensatz nach dem in Abschnitt 3.2.2.3. beschriebenen Auswahlverfahren für die Betrachtung in dieser Arbeit umfasst 73 fMCG. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Frauen zwischen der vollendeten 22. und der 40. SSW (Abbildung 23).

**Abbildung 23** Abbildung Verteilung des Studienkollektives, Studienansatz 3a



Das mittlere Alter der Probandinnen betrug 28,47 Jahre. Die jüngste Teilnehmerin war 19 Jahre alt, die älteste 42. Bei 54/73 Feten konnte die genaue Kindslage unmittelbar vor der fMCG festgestellt werden: 23 befanden sich in I. Schädellage, 22 in II. Schädellage, 6 in I. Beckenendlage, 1 Fet in II. Beckenendlage sowie 2 Feten in Querlage.

Das perinatale Outcome ist in 53/ 73 Fällen bekannt: Das Schwangerschaftsalter zum Entbindungszeitpunkt lag zwischen der 32+ 4 und der 41+5 SSW.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen jedoch handelte es sich bei allen Schwangerschaften um normale Schwangerschaftsverläufe. Dies gilt auch für jene Probandinnen, deren Kinder im Folgenden als Frühgeborene zur Welt kamen. Zum Messzeitpunkt war bei keiner der Untersuchungen per fMCG eine Frühgeburt absehbar gewesen. Das Geburtsgewicht lag zwischen 1460 und 4700 Gramm; der Mittelwert betrug 3430 Gramm. 22 der Kinder waren männlichen Geschlechts, 31 weiblich. 36 der gemessenen Kinder kamen spontan zur Welt, in 11 Fällen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt, 6 mal wurde die Geburt mit Forceps oder

Vakuumentextraktion beendet. Die Lage der Kinder bei der Geburt konnten in 44/ 73 Fällen Daten erhoben werden: 42 Kinder kamen aus Schädellage, 2 aus Beckenendlage zur Welt. Die Gesamtanzahl innerhalb des Datensatzes für fHRP I betrug 29; die für fHRP II 43 (Abbildung 23). Da bezogen auf den gesamten Datensatz nur ein einziges Mal fHRP III visuell klassifiziert wurde, wurde dieser Messsatz aufgrund seiner absoluten Seltenheit innerhalb der Studiengruppe ausgeschlossen.

### 5.1.3.2. Analyse der linearen fHRV Parameter

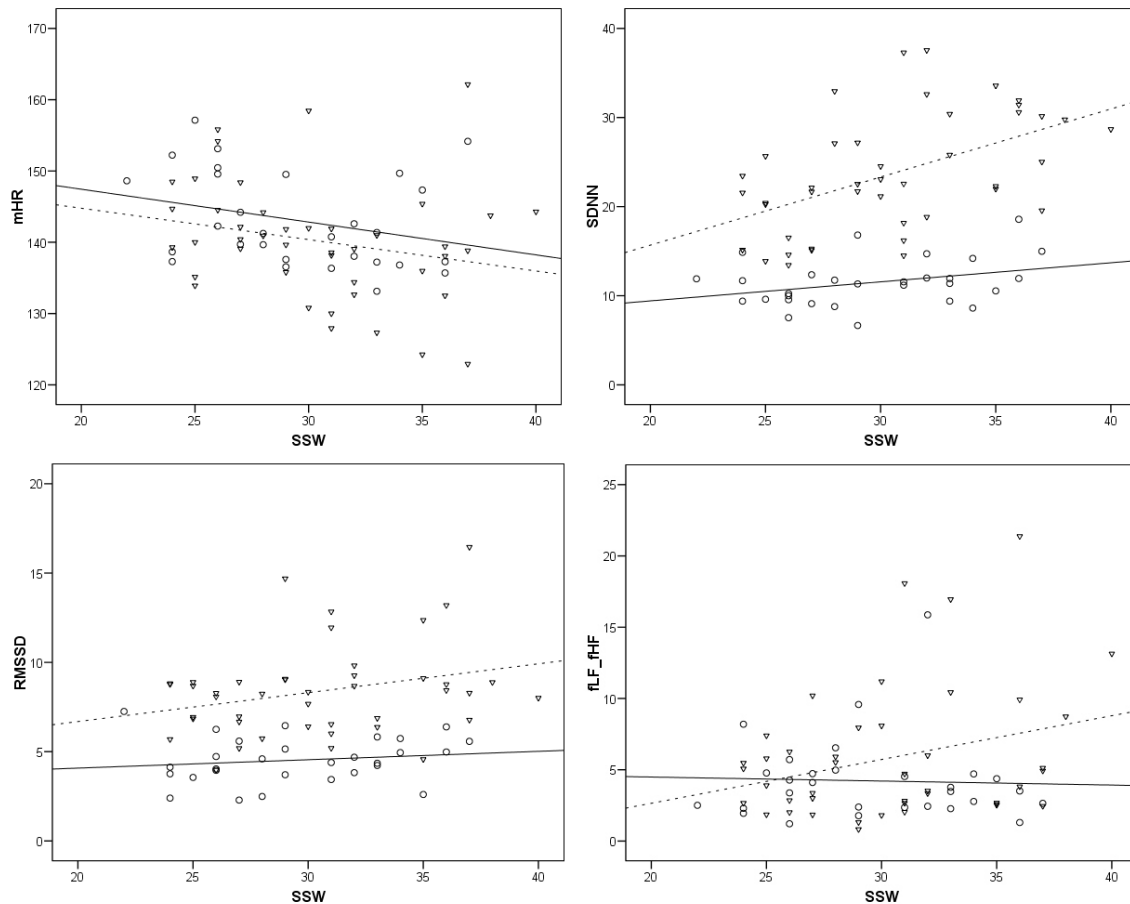
Tabelle 14 gibt die Ergebnisse der Regressionsanalyse der linearen fHRV Parameter mit dem Gestationsalter bei der Messung wieder. Insgesamt kommt es zu einem signifikanten Abfall der mHR und bei allen Parametern der linearen fHRV zu einem Anstieg mit zunehmendem Gestationsalter. Die berechneten Verhältniszahlen zeigen hier insgesamt gesehen keine Veränderung. Mit Ausnahme eines positiven Trends bei SDNN (siehe hierzu auch Abbildung 24), wird der Anstieg der fHRV mit dem GA nur innerhalb der fHRP II deutlich. Zur Illustration sind die Streudiagramme für mHR, SDNN, RMSSD und die fLF/fHF Ratio in Abbildung 24 wiedergegeben.

**Tabelle 14      Regressionsanalyse alle Parameter inkl. Rationes, gesamt, ruhig, aktiv**

Regression mit GA	r Unabhängig	p	r fHRP I	p	r fHRP II	p
Parameter						
mHR	-0,25	<u>0,027</u>	-0,293	0,122	-0,232	0,132
SDNN	0,381	<b>0,001</b>	0,336	<i>0,075</i>	0,515	<b>&lt;0,001</b>
RMSSD	0,254	<b>0,003</b>	0,155	0,423	0,276	<i>0,074</i>
SDNN/RMSSD		0,127	0,044	0,836	0,239	0,124
fHF	0,221	<i>0,06</i>	0,148	0,441	0,221	0,154
fLF	0,298	<u>0,011</u>	0,089	0,641	0,410	<b>0,006</b>
fVLF	0,302	<b>0,009</b>	0,071	0,707	0,518	<b>&lt;0,001</b>
fLF/fHF	0,206	<i>0,080</i>	-0,045	0,836	0,292	<i>0,058</i>
fVLF/ffHF		0,837	-0,071	0,718	-0,032	0,855
fVLF/fLF		0,154	-0,032	0,859	0,230	0,137

Angaben in Tabelle 14: r – Korrelationskoeffizient (Pearson; nicht quadriert als Indikator der Trendrichtung); p Signifikanzniveau: fett <0,01; unterstrichen <0,05; kursiv <0,1

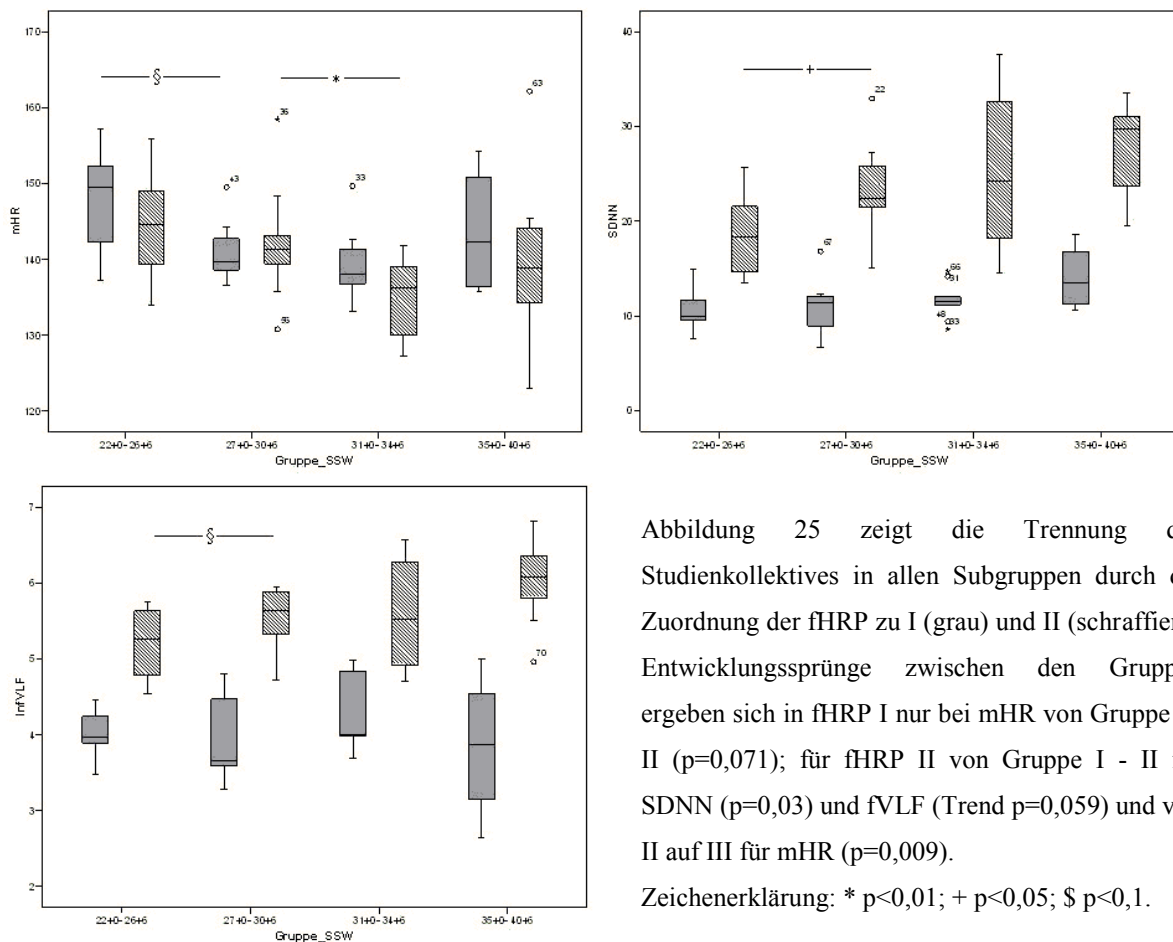
**Abbildung 24 Streudiagramme: mHR, SDNN, RMSSD, fLF/fHF**



Graphische Darstellung der in der Regressionsanalyse signifikant mit dem GA veränderlichen Größen der linearen fHRV. Für numerische Angaben siehe Tabelle 14. Die Parameter der Frequenzdomäne verhalten sich analog zu den hier demonstrierten Größen der Zeitdomäne.

Die Aufschlüsselung des Studienkollektives in Gestationsaltergruppen (siehe Abbildung 23 und 25) ergibt eine signifikante Separierung der fHRP I und II in allen Gruppen und über alle linearen fHRV Parameter zwischen fHRP I und fHRP II. In allen Fällen liegen die Verteilungen für fHRP II signifikant über denen in fHRP I (alle Mann-Whitney U Test, siehe Tabelle 15). Signifikante Entwicklungssprünge zwischen den Gestationsaltergruppen ergeben sich in fHRP I nur bei mHR von Gruppe I nach Gruppe II (Trend,  $p=0,071$ ), für fHRP II von Gruppe I nach II für SDNN ( $p=0,03$ ) und fVLF (Trend  $p=0,059$ ) und von II auf III für mHR ( $p=0,009$ ). Die entsprechenden Daten sind als Boxplots in Abbildung 25 dargestellt. Die Auswertung der entsprechenden Verhältniszahlen zwischen den linearen fHRV Parametern ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 15; auf graphische Darstellung verzichtet).

### Studienansatz 3a, gruppenweise Analyse

**Tabelle 15 Gruppenvergleiche der linearen HRV, Studienansatz 3a**

Parameter	I 22/0- 26/6	II 27/0- 30/6	III 31/0- 34/6	IV 35/0- 40/6
mHR	0,356	0,837	0,211	0,571
SDNN	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
RMSSD	0,002	<0,001	<0,001	<u>0.010</u>
SDNN/RMSSD	1,000	0,592	0,182	0,851
fHF	0,001	0,002	0,002	0,006
fLF	<0,001	<u>0.010</u>	0,003	0,006
fVLF	<0,001	<0,001	0,001	0,003
fLF/fHF	0,497	1,000	0,315	0,226
fVLF/fLF	0,905	0,227	1,000	0,661
fVLF/fHF	0,720	0,650	0,315	0,138

Gruppenweiser Vergleich der Verteilungen der fHRV Parameter für fHRP I vs. II, Mann Whithney U Test (siehe zur Illustration Abbildung 25), p Signifikanzniveau: fett <0.01; unterstrichen <0.05;

### 5.1.3.3. Analyse der Komplexitätsparameter

In Analogie zu Tabelle 14 sind in Tabelle 16 die Parameter der KLE über die verschiedenen Vorhersagehorizonte aufgelistet. Insgesamt kommt es hier über die kurzen Vorhersagehorizonte KLE\_1res und KLE\_fHF zu einer Abnahme der Komplexität in den Zeitreihen mit steigendem Gestationsalter. Im Gegensatz hierzu steigt die Komplexität über längere Vorhersagehorizonte (KLE\_fLF) signifikant an. Der Komplexitätsanstieg in KLE\_fLF ist in beiden fHRP nachweisbar (Abbildung 26), während die Komplexitätsabnahme auf kurze Vorhersagehorizonte nur in fHRP II nachweisbar bleibt (Tabelle 16 und Abbildung 27).

**Tabelle 16 Regression der Komplexitätsparameter zum GA**

Regression mit GA	r Unabhängig	p	r fHRP I	p	r fHRP II	p
Parameter						
KLE_1res	0,356	<b>0,002</b>	0,202	0,291	0,407	<b>0,007</b>
KLE_fHF	0,228	<i>0,053</i>	-0,032	0,872	0,316	<u>0,039</u>
KLE_fLF	-0,347	<b>0,003</b>	-0,445	<u>0,016</u>	-0,396	<b>0,009</b>
KLE_fVLF	0,078	0,594	0,315	<i>0,096</i>	-0,126	0,424

Angaben in Tabelle 18: r – Korrelationskoeffizient nach Pearson; p Signifikanzniveau: fett <0,01; unterstrichen <0,05; kursiv <0,1

**Abbildung 26 KLE fLF mit steigender Komplexität**

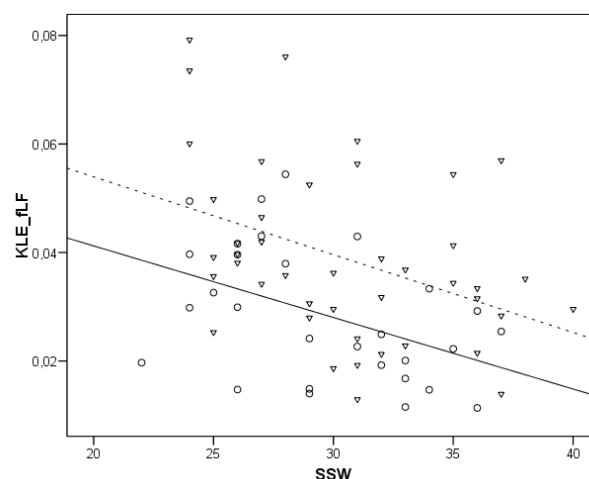
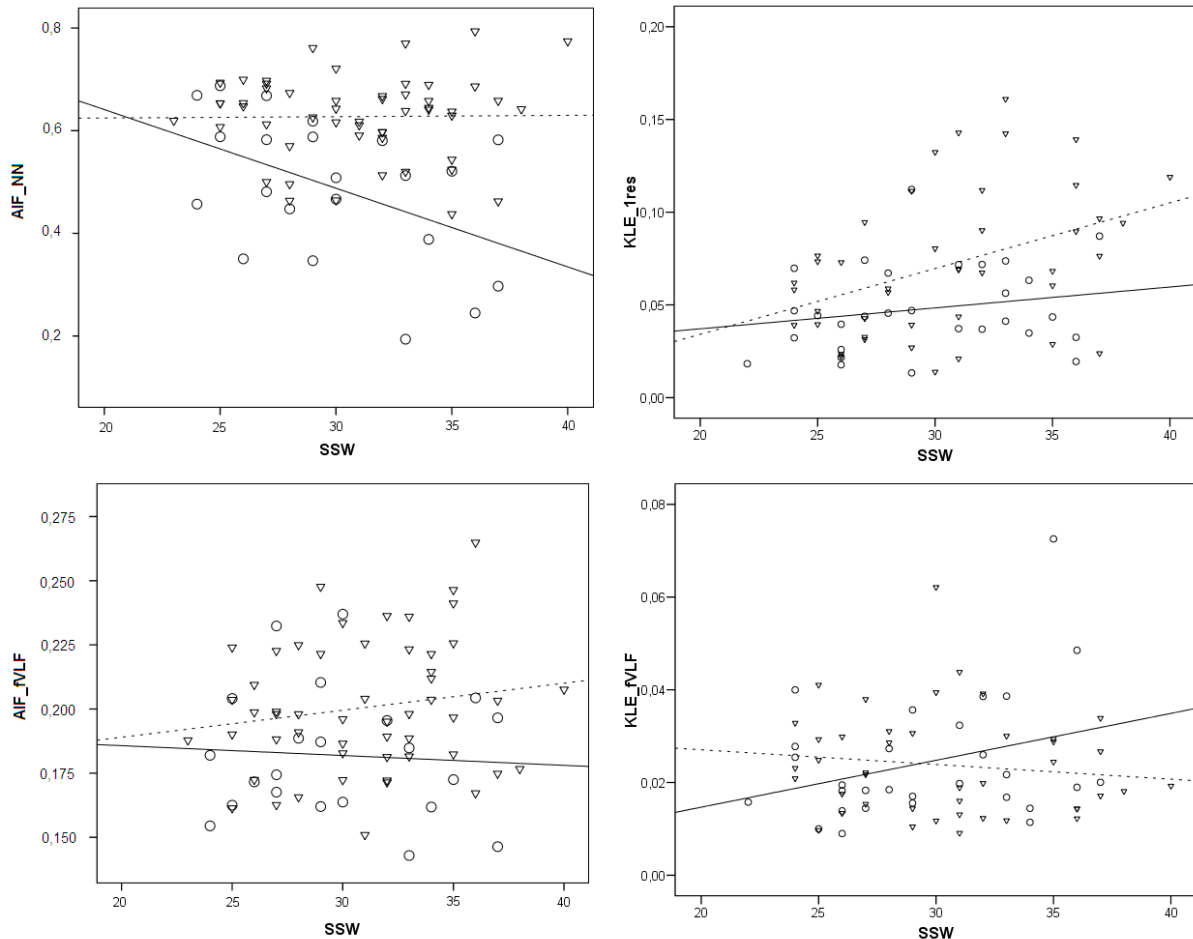


Illustration zu Tabelle 18. Die Komplexität im fLF gefilterten Band der fHR steigt unabhängig vom fHRP signifikant an (beide Geraden  $p < 0,01$ ). Durchgezogene Linie – fHRP I, gestrichelte Linie – fHRP II.

Abbildung 27 zeigt den Vergleich zweier verschiedener Komplexitätsmaße über vergleichbare Vorhersagehorizonte.

**Abbildung 27** Vergleich AIF\_NN vs. KLE\_1 res und AIF\_fVLF vs. KLE\_VLF

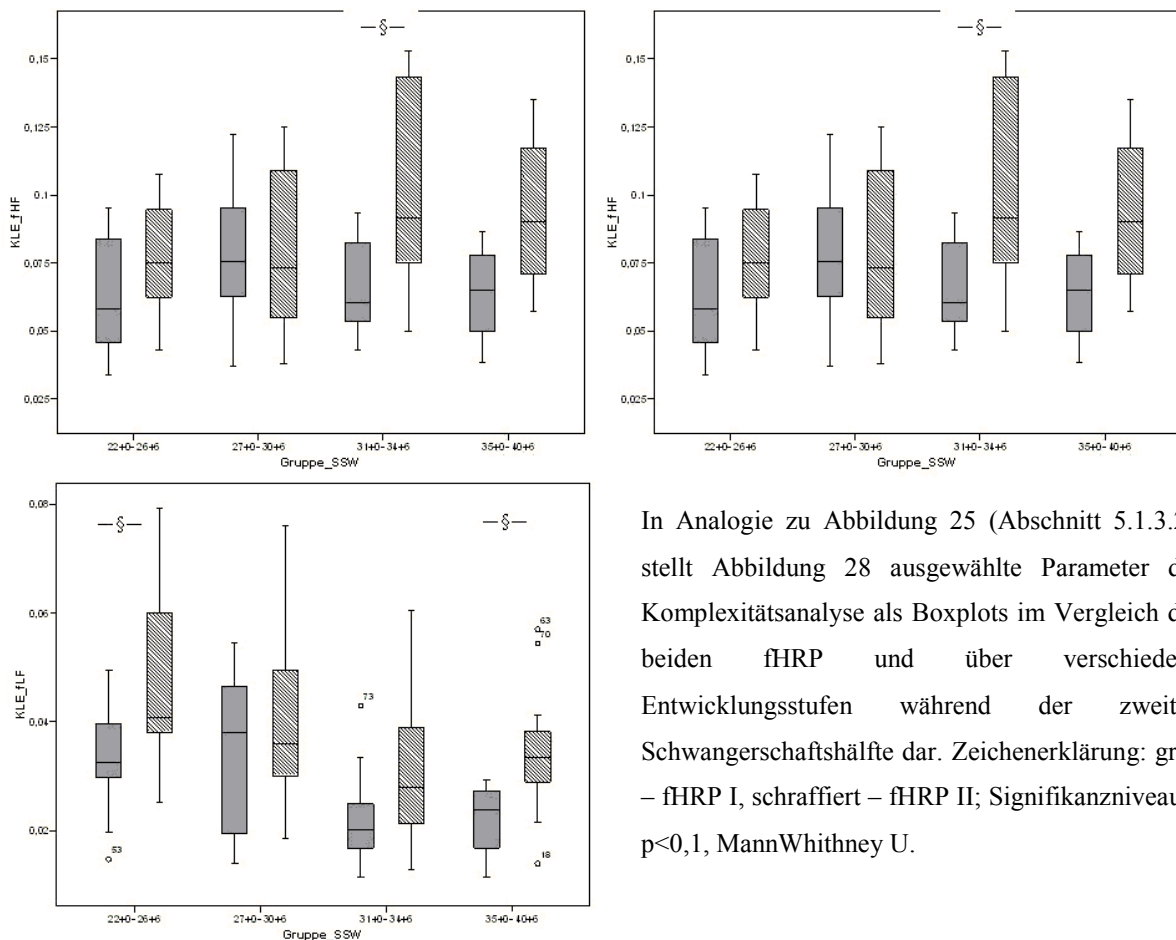


Die AIF\_NN fällt für ruhige fHRP mit dem GA ab ( $p=0,03$ ), der autonome Informationsfluss zum nächsten Herzschlag wird somit geringer, die Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlages wird schlechter mit steigendem GA. Die KLE\_1res zeigt in fHRP I keine Änderung. Über das Gesamtkollektiv steigt die AIF\_fVLF signifikant mit dem GA, während die KLE\_fVLF keine signifikante Änderung zeigt. Bei Berücksichtigung der fetalen Aktivität zeigt sich aber, dass entgegen des allgemeinen Trends in der AIF\_fVLF, der Parameter für ruhige fHRP eher einen abnehmenden Verlauf zeigt (n.s.), zum Anstieg insgesamt also nicht beiträgt. Auch über lange Zeithorizonte nimmt der autonome Informationsfluss während ruhiger fHRP mit dem GA also nicht zu. Trotzdem findet sich für die KLE\_fVLF für ruhige fHRP I ein Trend zu niedrigerer Komplexität ( $p=0,096$ ). Durchgezogene Linie – fHRP I, getsrichelte Linie – fHRP II.

Der Vergleich der Komplexitätsparameter über die gebildeten Gestationsaltergruppen erbrachte lediglich für KLE\_1res zwischen Gruppe II und III bei fHRP II einen Entwicklungssprung (Trend  $p=0,08$ , alle Tests Mann-Whitney-U) (Abbildung 28). Innerhalb

der Gruppen ergaben sich signifikante Verteilungsunterschiede zwischen fHRP I und II in verschiedenen Parametern und in unterschiedlichen Entwicklungssegmenten. Die statistischen Unterschiede (ab  $p < 0,1$ ) sind in Abbildung 28 markiert.

**Abbildung 28** Boxplots der Komplexitätsparameter



In Analogie zu Abbildung 25 (Abschnitt 5.1.3.2.) stellt Abbildung 28 ausgewählte Parameter der Komplexitätsanalyse als Boxplots im Vergleich der beiden fHRP und über verschiedene Entwicklungsstufen während der zweiten Schwangerschaftshälfte dar. Zeichenerklärung: grau – fHRP I, schraffiert – fHRP II; Signifikanzniveau §  $p < 0,1$ , MannWhithney U.

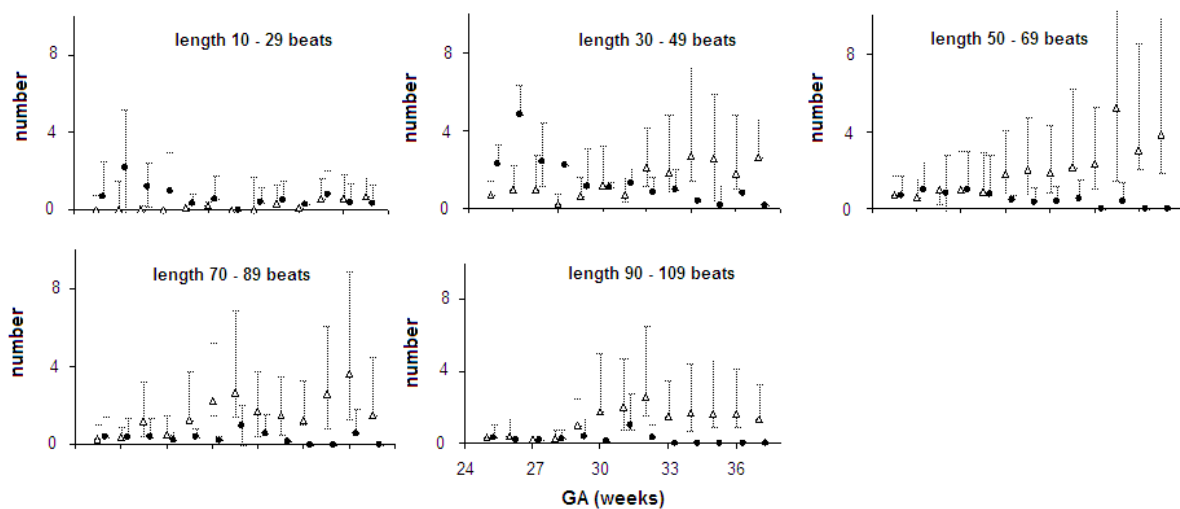
#### 5.1.3.4. Analyse typischer Herzfrequenzmuster

Die Ergebnisse der Analyse von AC und DC Mustern ist in Abbildung 29 dargestellt.

**Abbildung 29** Auftreten von AC und DC in den untersuchten fHRP

DC mit einer Länge von 10 – 50 Herzaktionen (bis etwa 30 sec Länge) treten am Übergang vom II. zum III. Trimester der Schwangerschaft im untersuchten Normalkollektiv gesunder Feten physiologisch auf (schwarze Punkte, Median, Fehlerbalken– Häufigkeitsverteilung), während AC vorwiegender längerer Dauer ein typisches Herzfrequenzmuster der GA ab 29 SSW sind (offene Diamanten, identische Darstellungsform). Abbildung auf der folgenden Seite.





#### 5.1.4. Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte im intraindividuellen Longitudinalvergleich

##### 5.1.4.1. Charakterisierung der Studiengruppe

Im Rahmen dieses Längsschnittansatzes wurden 42 Probandinnen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaften auf der Basis der in Abschnitt 3.2.1. genannten Ein – und Ausschlusskriterien untersucht. Der intraindividuelle Longitudinalvergleich erfolgte anhand sogenannter Reifungsintervalle (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.2.4). Tabelle 17 gibt das Analyseprinzip über die untersuchten Reifungsintervalle wieder.

**Tabelle 17** Tabellarische Übersicht über die Reifungsintervalle der Längsschnittstudie

	RI 1	RI 2	RI 3	RI 4	RI 5
23+1 – 28+0	↓	↓			
28+1 – 31+0	↓		↓	↓	
31+1 – 35+0		↓	↓	↓	↓
> 35+0				↓	↓
Anzahl der Probandinnen 30min, 10min	16	17	16	6	9

Analog zu allen anderen Studienansätzen auf der Basis von 30 min Aufzeichnung des fMCG erfolgt auch in diesem Studienansatz die Klassifizierung der vorliegenden fHRP in Muster fHRP I und fHRP II und nachfolgend die Auswahl repräsentativer Anteile der Aufzeichnungen mit einem der charakteristischen Muster von 10 Minuten. Daneben wurden die kompletten Datensätze über 30 Minuten ausgewertet.

Aufgrund des selteneren Auftretens ruhiger fHRP I und der letztlich mit 30 Minuten nicht ausreichenden Aufzeichnungsdauer, um verlässlich beide fHRP repräsentiert zu wissen, konnte ein Longitudinalvergleich der Ausbildung dieses fHRP nicht durchgeführt werden. Die Ergebnisse beschränken sich somit auf die unklassifizierten Gesamtaufzeichnungen und auf selektierte Abschnitte von fHRP II.

#### 5.1.4.2. Beurteilung der Reifungsintervalle ohne Klassifikation des fHRP

Alle der durchgeführten Vergleiche wurden mit dem Wilcoxon – Rangtest für gepaarte Stichproben ausgeführt. Die folgende Tabelle 18 gibt für die 5 genannten Reifungsintervalle signifikante Verschiebungen der Verteilung der gepaarten Werte wieder, das angegebene Zeichen gibt dabei die Richtung der Veränderung an. Zeichen in Klammern weisen auf statistische Trends mit einem  $p < 0,15$  hin.

**Tabelle 18    Übersicht über Reifungssprünge**

Reifungsintervall/ Parameter	RI 1	RI 2	RI 3	RI 4	RI 5
mHR	(-)	-			
SDNN		+		(+)	
RMSSD				(+)	
SDNN/RMSSD					(-)
lnfVLF	+	(+)			
lnfLF	(+)	(+)			
lnfHF	(+)			(+)	
fLF/fHF					
fVLF/fHF				(-)	
AIF_NN					-
AIF_fHF		(+)		(+)	+
AIF_fLF		-	(-)	-	
AIF_fVLF					
AIF_fTP					
AIF_f125	(-)	(-)			(-)
AIF_long		(-)			(-)

Tabelle 18 fasst die longitudinale Reifungsanalyse mittels Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben für die in Tabelle 17 aufgeführten Reifungsintervalle zusammen. Hierbei erfolgte zunächst keine Unterscheidung der fHRP, die kompletten 30 minütigen Herzzeitreihen wurden analysiert: Zeichenerklärung + signifikanter Anstieg; - signifikanter Abfall (jeweils  $p < 0,05$ ); (+)/(-) analog jeweils statistische Trends hier  $p < 0,15$ .

Zur Illustration sind die in Tabelle 18 aufgeführten signifikanten Entwicklungssprünge der Komplexitätsparameter AIF\_NN und AIF\_fHF graphisch aufgetragen (Abbildung 30)

**Abbildung 30 Liniendiagramme AIF\_fHF und AIF\_NN (Illustrationszwecke)**

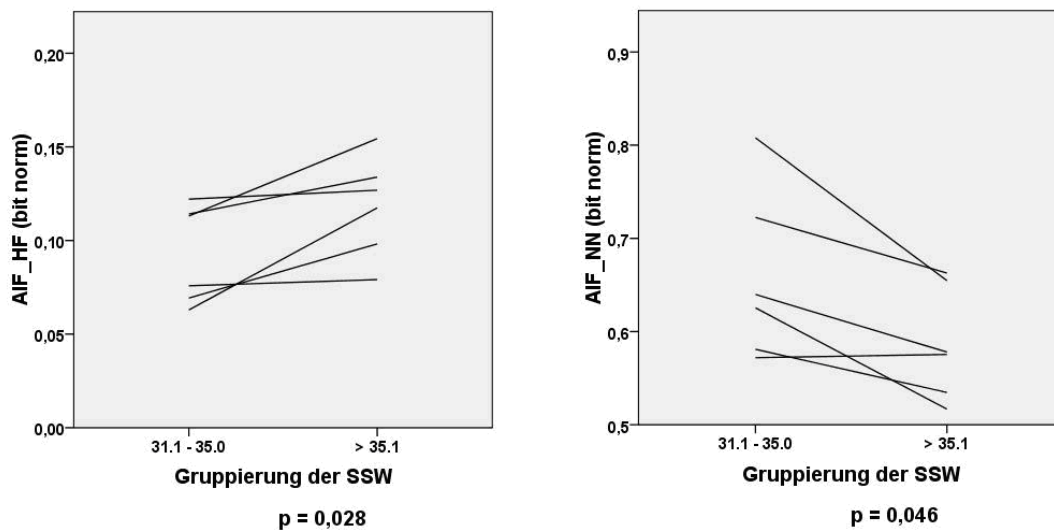


Abbildung 30 ergänzt zu Illustrationszwecken die Ergebnisse aus Tabelle 18.

Es finden sich insgesamt wenige Veränderungen, die Signifikanzniveau erreichen. Es zeigt sich, dass im Reifungsintervall 3 (28+1/31+0 – 31+1/35+0 SSW) keinerlei signifikante Verschiebungen der Verteilungen auftreten. Zuvor kommt es zu einem Abfall der mHR und einem Anstieg der SDNN (RI 2), die mit einem Abfall der AIF\_fLF assoziiert sind. Im RI 1 steigt die fVLF signifikant.

Zum Ende der Schwangerschaft hin finden sich die in Abbildung 30 dargestellten gegensätzlichen Veränderungen in AIF\_fHF und AIF\_NN. RI 4 enthält nicht – signifikante Trends einer Zunahme sowohl der Gesamt – (SDNN) als auch der Kurzzeitvariabilität (RMSSD, fHF), assoziiert mit einer Zunahme der Ratio fVLF/fHF und einer Abnahme der AIF\_fLF (Zunahme der Komplexität über den Vorhersagehorizont des fLF – Bandes).

#### 5.1.4.3. Beurteilung der Reifungsintervalle nach Selektion von fHRP II

Die Selektion von fHRP II in den zur Verfügung stehenden Daten macht die statistisch zu sichernden Veränderungen mit den Reifungsintervallen deutlicher (Tabelle 19).

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Resultaten finden sich auch nach Selektion aktiver fHRP II in RI 3 keine signifikanten Entwicklungssprünge.

Die Daten deuten mehrere Stufen der Reifung an:

**Tabelle 21    Übersicht über Reifungssprünge, Selektion von fHRP II**

Reifungsintervall/ Parameter	RI 1	RI 2	RI 3	RI 4	RI 5
<b>mHR</b>	(-)	-			
<b>SDNN</b>		+		(+)	+
<b>RMSSD</b>	+	(+)		(+)	
<b>SDNN/RMSSD</b>	(-)				
<b>lnfVLF</b>	(+)	+		(+)	(+)
<b>lnfLF</b>	+	+			(+)
<b>lnfHF</b>	+			(+)	(+)
<b>fLF/fHF</b>					
<b>fVLF/fHF</b>	-			(-)	
<b>AIF_NN</b>	-				
<b>AIF_fHF</b>				(+)	(+)
<b>AIF_fLF</b>		-		-	
<b>AIF_fVLF</b>					
<b>AIF_fTP</b>	-	(-)			
<b>AIF_f125</b>	-	-	(-)		
<b>AIF_long</b>	-	(-)			

Tabelle 19 fasst die longitudinale Reifungsanalyse mittels Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben für die in Tabelle 17 aufgeführten Reifungsintervalle zusammen. Hierbei erfolgte die gezielte Auswahl aktiver fHRP II (Abschnitte von 10 min): Zeichenerklärung + signifikanter Anstieg; - signifikanter Abfall (jeweils  $p < 0,05$ ); (+)/(-) analog jeweils statistische Trends hier  $p < 0,15$ .

Am Übergang vom II. zum frühen III. Trimester (RI 1) kommt es zu einer signifikanten Zunahme insbesondere der Kurzzeitvariabilität (RMSSD, fHF) assoziiert mit einem Abfall der Ratio fVLF/fHF trotz eines ansteigenden Trends in der fVLF. Daneben ist dieser Schwangerschaftszeitraum gekennzeichnet durch einen Abfall des AIF sowohl über lange Zeithorizonte (AIF\_long, AIF\_f125; AIF\_fTP) als auch das kurze Vorhersageintervall

(AIF\_NN). Beide Phänomene setzen sich als Trends bis in das nächste Reifungsintervall fort. Hier findet sich dazu der signifikante Abfall der mHR und der schon vorbeschriebene Anstieg der Gesamtvariabilität (siehe Abschnitt 5.1.4.2.) auf nunmehr signifikantem Niveau (SDNN, fVLF, fLF).

Im RI 4 reproduzieren sich identisch die bereits ohne Selektion der fHRP II gefundenen Trends sowohl für die Gesamt – als auch die Kurzzeitvariabilität.

Der Übergang in das letzte Reifungsintervall ist gekennzeichnet durch einen erneuten signifikanten Anstieg der SDNN, der sich so als Trend auch in den Parametern der Frequenzdomäne findet (Vergleiche hierzu Abschnitte 5.1.1.2., 5.1.2.4., 5.1.3.2.). Der im Gesamtkollektiv signifikant zu erkennende Anstieg der AIF\_fHF bleibt als statistischer Trend, verbunden mit einem ebensolchen Anstieg in der fHF erhalten, während die Komplexitätszunahme der AIF\_NN nicht mehr nachweisbar ist (Vgl. hierzu Abschnitt 5.1.3.3.)

## **5.2. Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation**

### **5.2.1. Akuter Einfluss von Betamethason bei transplazentarem Einsatz zur Lungenreifeinduktion auf die autonome Herzfrequenzregulation**

#### **5.2.1.1. Beschreibung der Studiengruppe**

Die Studiengruppe dieser intraindividuellen Vorher–Nachher–Betrachtung des akuten Einflusses von an die Mutter applizierten BM zur fetalen LRI auf die fetale Herzfrequenzregulation bestand aus 12 Patientinnen. Die klinischen Charakteristika der Studienteilnehmerinnen sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Einer der Feten hatte eine bekannte Gastroschisis (Fall–Nr. 9). Drei der Patientinnen wurden per sectionem entbunden. Fünf der Kinder waren weiblich, sieben männlich. Alle Feten waren entsprechend des Gestationsalters zeitgerecht entwickelt, hatten adäquate Geburtsgewichte und ein normales perinatales outcome zum Zeitpunkt der Geburt (Tabelle 20). Die Datenreihen von 4 der 12 Feten mussten nachträglich von der Analyse ausgeschlossen werden, da sich in den Aufzeichnungen keine vergleichbaren ruhigen Herzfrequenzmuster fanden (Markierungen in Tabelle 20: Fall-Nr. 1, 2, 4, 12). Die anderen 8 Feten wurden in die Auswertung aufgenommen. Hier zeigten sich ruhige Herzfrequenzmuster über mehr als 4 zusammenhängende Minuten, so, dass das Analyseintervall auf 4 min ausgedehnt wurde. Die Anzahl der ausgewerteten NN - Intervall lag zwischen 502 und 636 Schlägen.

#### **Tabelle 20 Studienkollektiv Studienansatz 4**

Tabelle 20 (folgende Seite) fasst tabellarisch die klinischen Charakteristika der Studiengruppe aus Studienansatz zusammen. Es handelt sich angesichts der Fragestellung um ein Risikokollektiv. Abkürzungen und Zeichenerklärungen: Pat.-Nr. – laufende Nummer der Patientin; G/P – Gravida/Para; Tokolyse – laufende wehenhemmende Medikation, diese wurde während der intraindividuellen Vergleichsuntersuchungen nicht verändert; GA – Schwangerschaftsalter bei Untersuchung in SSW (laufend); SG – fetales Schätzwert nach Ultraschallbiometrie in Gramm; GAgeb – Gestationsalter zur Geburt in SSW (laufend); KG – Geburtsgewicht des Kindes in Gramm; APGAR 5 – APGAR – Score 5 Minuten nach Geburt. Kind Nr. 9 hatte eine Gastroschisis. (x) – nachträglicher Ausschluss aus methodischen Gründen. GTN – Nitroglycerin als transdermales System

Pat.-Nr.	Alter	G/P	Tokolyse	GA	SG	GAgeb	KG	APGAR 5
	Jahre			SSW	g	SSW	g	
1 (x)	18	1/0	Fenoterol	32	1925	35	2400	7
2 (x)	30	1/0	Fenoterol	33	2033	39	2885	9
3	23	4/2	-	31	1830	39	4040	9
4 (x)	28	1/0	-	32	2548	37	2510	9
5	27	2/0	Fenoterol	33	2236	40	3390	9
6	31	1/0	Fenoterol	30	1930	35	2949	9
7	26	2/1	GTN	29	1860	39	3330	9
8	31	1/0	GTN	30	1630	37	2990	10
9	36	1/0	-	31	1485	34	2180	9
10	20	1/0	Fenoterol	30	2160	36	2550	8
11	21	1/0	-	34	1612	37	2630	8
12 (x)	29	1/0	-	31	1950	36	2630	9

### 5.2.2. Vergleich der Charakteristika der fHRV Analyse

Die numerischen Resultate des durchgeführten Wilcoxon – Rangtests für die einzelnen linearen und non – linearen Parameter der fHRV sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Es kommt zu einem signifikanten Abfall der Parameter der Gesamtvariabilität (SDNN, ln fLF, ln fVLF) während die Kurzzeitparameter sich nicht ändern (RMSSD, ln fHF). Dieser Abfall der Gesamtvariabilität ist assoziiert mit einem signifikanten Abfall sowohl der mittleren Herzfrequenz als auch der Verhältniszahlen SDNN/RMSSD; fVLF/fHF und fLF/fHF. Die KLE\_Mean nimmt, als Ausdruck zunehmender Komplexität der Herzzeitreihe, im Betrag ab. Die Charakteristika der ‚sympathischen Trias‘ sind darüber hinaus graphisch in Liniendiagrammen dargestellt (Abbildung 31) (siehe auch Abschnitt 5.1.1.5.)

**Tabelle 21 Akuter Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzregulation**

Parameter	Kontrolluntersuchung Median (Interquartile)	Studienuntersuchung (Betamethasoneffekt) Median (Interquartile)	Wilcoxon Test Signifikanzniveau
<b>mHR</b>	144,24 (135,09-161,61)	140,14 (129,21-147,12)	0,036
<i>Zeitdomäne:</i>			
<b>SDNN</b>	15,48 (13,70-21,49)	10,75 (8,65-12,84)	0,069
<b>RMSSD</b>	4,44 (2,58-5,82)	4,21 (2,70-5,27)	0,779
<b>SDNN/RMSSD</b>	4,67 (3,00-6,22)	2,55 (1,77-4,02)	0,012
<i>Frequenzdomäne:</i>			
<b>fHF</b>	1,09 (-0,00-1,46)	0,88 (-0,41-1,15)	0,484
<b>fLF</b>	3,04 (2,55-3,41)	1,95 (1,20-2,53)	0,017
<b>fVLF</b>	4,95 (4,19-5,87)	3,47 (2,65-4,23)	0,012
<b>fVLF/fHF:</b>	100,85 (19,71-161,47)	12,15 (6,29-37,82)	0,036
<b>fLF/fHF:</b>	11,28 (6,29-12,95)	3,69 (2,37-5,32)	0,025
<i>Nichtlineare fHRV</i>			
<b>KLE:</b>	0,096 (0,084-0,157)	0,048 (0,037-0,073)	0,012

Tabelle 21 fasst die numerischen Ergebnisse aus Studienansatz 4 zusammen. Die Parameterauswahl erfolgte analog zu Studienansatz 1 und 2, die Auswertung aus kurzen Zeitreihen, es wurden gezielt fHRP I in der Kontroll – (vorher) und Studiensituation (nachher) selektiert und betrachtet.



**Abbildung 31 Liniendiagramme Betamethason Effekt**

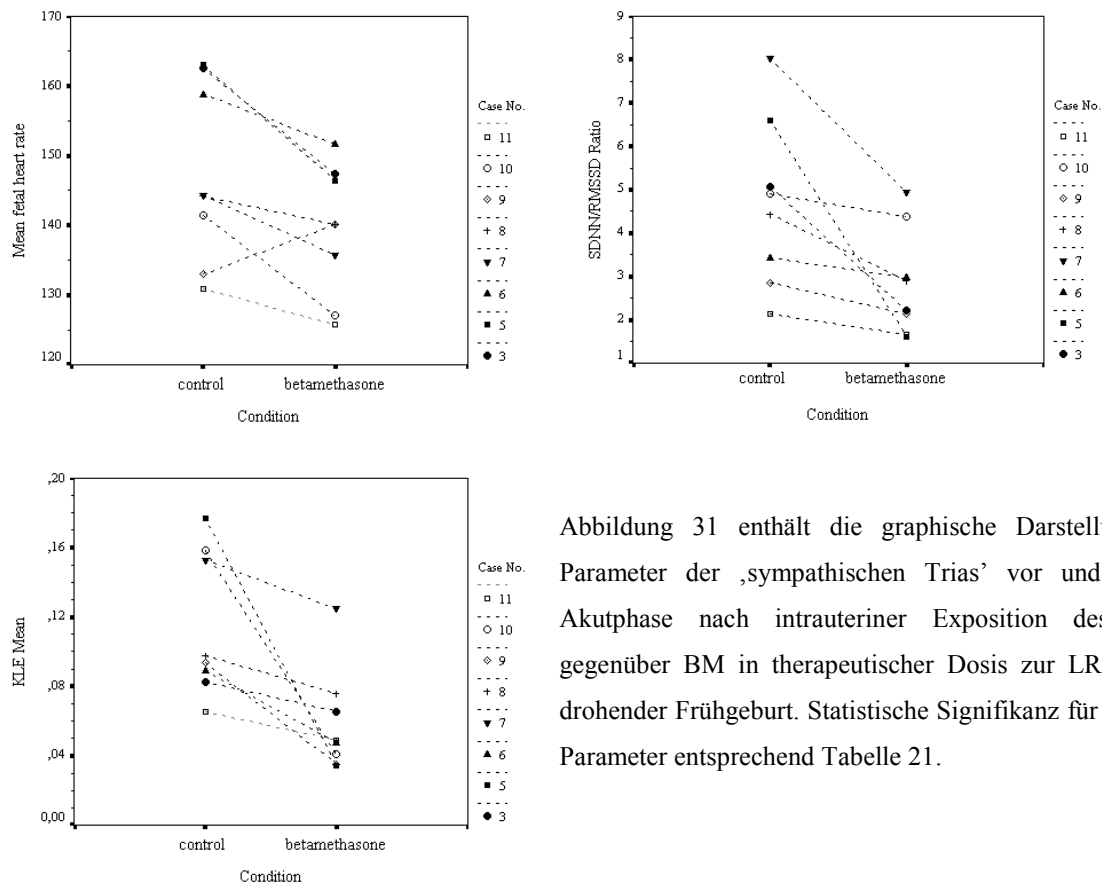


Abbildung 31 enthält die graphische Darstellung der Parameter der ‚sympathischen Trias‘ vor und in der Akutphase nach intrauteriner Exposition des Feten gegenüber BM in therapeutischer Dosis zur LRI wegen drohender Frühgeburt. Statistische Signifikanz für alle drei Parameter entsprechend Tabelle 21.

## 5.2.2. Langzeitbeobachtung des Effektes von Betamethason auf die autonome Herzfrequenzregulation

### 5.2.2.1. Charakterisierung der Studiengruppen

Das Gesamtkollektiv dieser Untersuchung bestand aus 105 Feten. In die Studiengruppe wurden entsprechend der Einschlusskriterien 29 Feten zwischen zum Zeitpunkt der biomagnetischen Untersuchung 24+4 und 33+1 SSW aufgenommen. Das Ziel der Untersuchung bestand in einer Beobachtung genau 7 Tage nach dem Beginn der intrauterinen Steroidexposition, tatsächlich lag das Intervall, zwischen Therapie und Nachuntersuchung zwischen 5 und 11 Tagen, in zwei Fällen sogar jenseits von 11 Tagen (siehe Tabelle 22). Auf der Basis der Voruntersuchungen und der Literatur erfolgte die Rekrutierung in drei entwicklungsphysiologisch relevante Untergruppen bezogen auf das Gestationsalter: Gruppe I 24+0 – 29+0 SSW; Gruppe II 29+1 – 32+0 SSW; Gruppe III 32+1 – 35+0 SSW. Die Verteilung der Fälle in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 22 aufgeführt. Der Studiengruppe wurde nach GA gematched eine Kontrollgruppe von insgesamt 76 gesunden, nicht exponierten Feten im GA 24+3 bis 33+4 SSW gegenübergestellt. Der Mittelwert an vollendeten Schwangerschaftswochen betrug für BM – und Normalgruppe 30. Die

Auswertung erfolgte in 3 Ebenen: Abhängigkeit vom Gestationsalter (ohne Berücksichtigung des Aktivitätsniveaus); Abhängigkeit gestationsalterabhängig vom Zeitintervall seit Exposition (ohne Berücksichtigung des Aktivitätsniveaus) und gestationsalterabhängig bezüglich Unterschieden zwischen ruhigen und aktiven Herzfrequenzmustern, jeweils im Vergleich zum entsprechenden Normalkollektiv. Eine multifaktorielle Analyse wurde aufgrund der z. T. kleinen Zahlen in den einzelnen Subgruppen nicht durchgeführt.

**Tabelle 22 Ebenen der Datenanalyse/Subgruppen, Studienansatz 5**

Studiengruppe nach Steroidexposition							Kontrollgruppe		
Gruppe	GA	Gesamt	5 – 7 d	8 – 11 d	fHRP I	fHRP II	gesamt	fHRP I	fHRP II
I	24 – 29	12	6	4	4	8	31	9	22
II	30 – 32	11	8	3	3	8	29	5	24
III	33 – 35	6	3	3	1	5	16	3	13
Gesamt		29	18	9	8	21	76	17	59
Summen			27		29			76	

Gestationsalter: [24 – 29] 24+0 bis 29+0 SSW; [30 – 32] 29+1 bis 32+0 SSW; [33 – 35] 32+1 bis 35+0 SSW zum Zeitpunkt der Untersuchung. Bei zwei der Fälle lag der Abstand zwischen Exposition und Untersuchung bei > 11 d, diese beiden Fälle wurden für diesen Teil der Analyse ausgeschlossen (reduzierte Fallzahl fett markiert)

#### **5.2.2.2. Langfristiger Einfluss intrauteriner Steroidexposition auf die fetale Herzfrequenzregulation**

Die statistischen Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind Tabelle 23 zu entnehmen. Es finden sich bei Betrachtung des Gesamtkollektives unterteilt nach Gestationsalter nur in Gruppe I signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe: Mit einer im Trend erhöhten mittleren Herzfrequenz einhergehend sind sowohl die SDNN als auch die RMSSD und gleichsinnig die fHF in der Studiengruppe signifikant (bzw. als Trend) erniedrigt. Graphisch ist dies in Abbildung 32 gezeigt und in Beziehung zur Aufschlüsselung nach Aktivitätsniveau gesetzt (siehe Abschnitt 5.2.2.3).

**Tabelle 23 Gestationsalterabhängigkeit ohne Berücksichtigung der Aktivität**

Parameter	Gestationsaltergruppen		
Mann-Whitney-U Test (p – Werte)	I	II	III
<b>mHR</b>	<i>0,083</i>	0,229	0,496
<b>SDNN</b>	<u>0,041</u>	0,481	0,789
<b>RMSSD</b>	<b>0,006</b>	0,349	0,347
<b>SDNN/RMSSD</b>	0,141	0,523	0,33
<b>fHF</b>	<i>0,059</i>	0,460	0,176
<b>fLF</b>	0,653	0,909	0,470
<b>fVLF</b>	0,439	0,441	0,885
<b>AIF_NN</b>	0,151	0,349	0,578
<b>AIF_Long</b>	0,602	0,460	0,885
<b>AIF_Total</b>	0,872	0,441	0,885
<b>AIF_fHF</b>	0,900	0,316	0,757
<b>AIF_fLF</b>	0,483	0,806	0,190
<b>AIF_fVLF</b>	0,577	0,229	0,254

Tabelle 23 listet die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) der durchgeführten statistischen Vergleiche (Mann-Whitney U Tests) jeweils zwischen Studien- und Kontrollgruppe im betreffenden Schwangerschaftssegment auf. Markierungen: fett  $p < 0,01$ ; unterstrichen  $p < 0,05$ ; kursiv  $p < 0,1$ .

### 5.2.2.3. Herzfrequenzmuster unterschiedlicher Aktivitätsniveaus

Werden die fHRP I und II getrennt voneinander betrachtet, so fallen drei Befunde auf (Tabelle 24):

Die unter 5.2.2.2. beschriebenen Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollkollektiv finden sich nur innerhalb der fHRP II in Gruppe I wieder. Sie treten während ruhiger fHRP I nicht auf.

Dagegen findet sich in Gruppe I isoliert während ruhiger Herzfrequenzmuster ein signifikanter Anstieg des Autonomen Informationsflusses über längere Zeithorizonte.

In Gruppe II ist während ruhiger fHRP I selektiv die Kurzzeitvariabilität supprimiert (Abbildung 32).

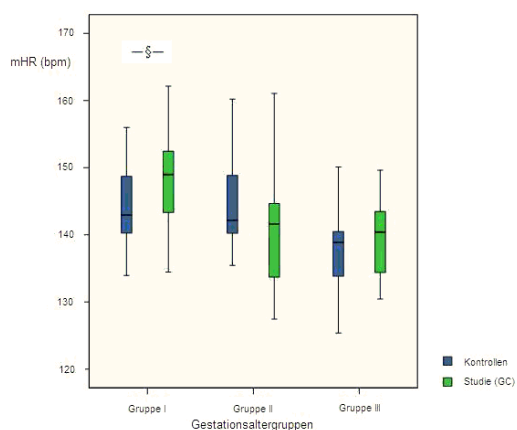
**Tabelle 24      Aufschlüsselung nach Aktivitätsniveau**

Parameter	Gestationsaltergruppen					
Mann-Whitney-U Test (p – Werte)	I		II		III	
Abstand	fHRP I	fHRP II	fHRP I	fHRP II	fHRP I	fHRP II
SDNN	0,604	<b>0,078</b>	0,101	0,915	X	0,924
RMSSD	0,330	<u>0,024</u>	<u>0,036</u>	0,188	X	0,703
SDNN/RMSSD	0,330	0,170	0,786	0,204	X	0,633
fHF	0,330	0,156	<u>0,036</u>	0,273	X	0,703
fLF	0,825	0,277	0,250	0,277	X	0,775
fVLF	0,825	0,256	0,250	0,357	X	0,849
AIF_NN	0,414	0,393	0,571	0,293	X	0,503
AIF_Long	<u>0,011</u>	0,504	0,398	0,685	X	0,387
AIF_Total	<u>0,034</u>	0,420	1,0	0,480	X	0,775
AIF_fHF	0,604	0,320	1,0	0,454	X	0,566
AIF_fLF	<b>0,076</b>	0,185	0,786	0,174	X	0,703
AIF_fVLF	0,106	0,629	0,393	0,029	X	0,173

Tabelle 26 listet die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) der durchgeführten statistischen Vergleiche (Mann-Whitney U Tests) jeweils zwischen Studien- und Kontrollgruppe im betreffenden Schwangerschaftssegment auf. Markierungen: fett  $p < 0,01$ ; unterstrichen  $p < 0,05$ ; kursiv  $p < 0,1$ . In Subgruppe III/fHRP I findet sich lediglich 1 Fall (siehe Tabelle 22), auf einen Vergleich wurde dementsprechend verzichtet.

**Abbildung 32      Boxplot Diagramme mit Bezug zu Tabelle 23 und 24**

a)



Zur graphischen Verdeutlichung der gefundenen Gruppenunterschiede wurden selektiv die Parameter mHR (a), SDNN (b), RMSSD (c) und AIF\_long (d) ausgewählt.

Abbildung 32 a) Die mHR liegt in der Studiengruppe I im Trend höher, als bei den Kontrollen (§  $p < 0,1$ )

b)

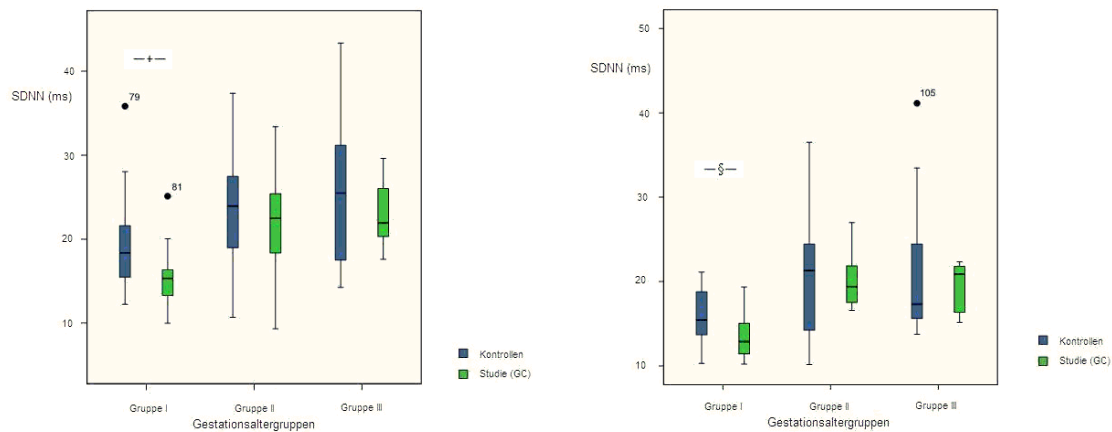


Abbildung 32 b) zeigt die Verteilung der SDNN: Links im Bild ohne Berücksichtigung des Aktivitätsniveaus, rechts selektiv für fHRP II. Zeichenerklärung: +  $p < 0,05$ ; §  $p < 0,1$ .

c)

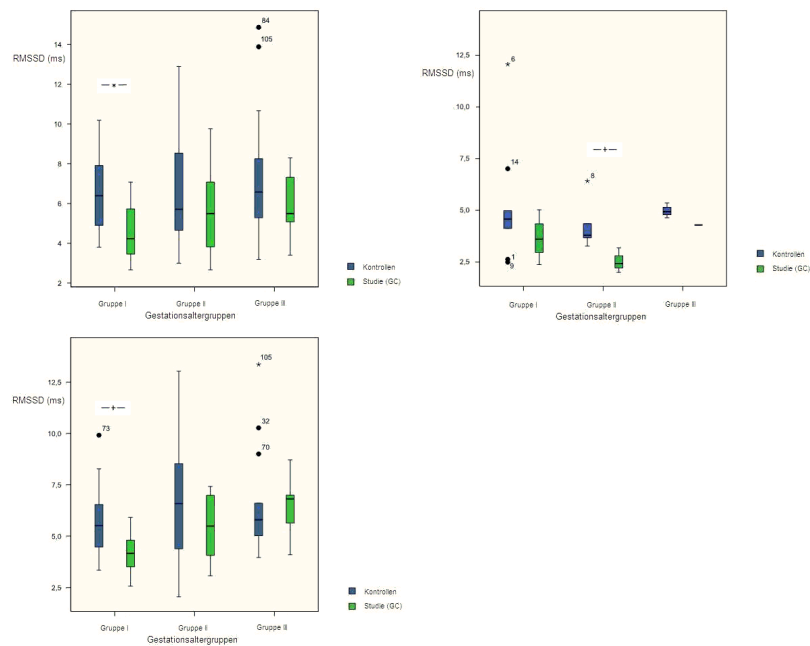
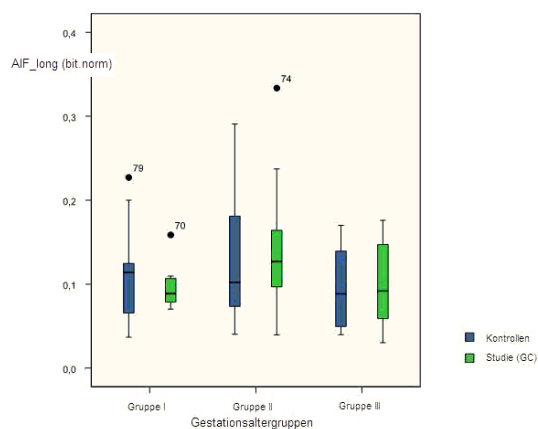


Abbildung 32 c) zeigt die Verteilung der RMSSD: links ohne Berücksichtigung des Aktivitätsniveaus und rechts während aktiver Phasen zeigt sich in Gruppe I eine signifikante Reduktion der RMSSD. Während ruhiger fHRP (fHRP I, mittlere Abbildung) ist die RMSSD dagegen in der Gruppe II signifikant vermindert. fHF verhält sich hier nahezu gleichsinnig (Details siehe Tabellen 23 und 24) Zeichenerklärung: \*  $p < 0,01$ ; +  $p < 0,05$

d)



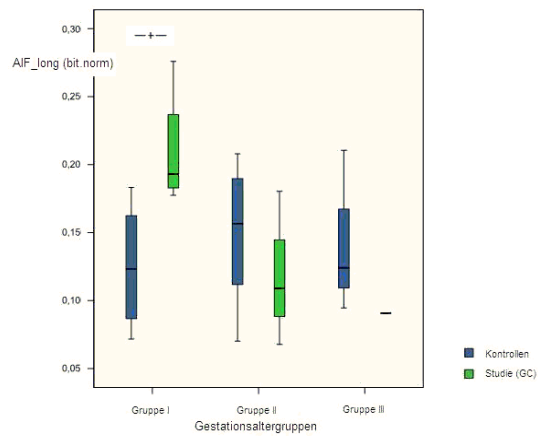


Abbildung 32 d) Während ohne Berücksichtigung des Aktivitätsniveaus keine Unterschiede im Autonomen Informationsfluß über lange Zeithorizonte zu verzeichnen ist, findet sich in der Studiengruppe (Gruppe I) eine Zunahme des AIF\_long während fHRP I. Analog verhalten sich AIF\_total und AIF\_fLF (Tabelle 24). Der Befund weist auf eine Abnahme der Komplexität in der Herzzeitreihe hin.

#### 5.2.2.4. Abhängigkeit vom Zeitintervall seit der Exposition

Die in Abschnitt 5.2.2.2. beschriebene Veränderung der fHRV Parameter in Gruppe I ist in der Subgruppe jenseits eines Intervalls von einer Woche nicht mehr nachweisbar, es zeigt sich auch bei graphischer Auftragung kein diesbezüglicher Trend (Daten nicht eingefügt). Die numerischen Ergebnisse der statistischen Auswertung der linearen fHRV Parameter gibt Tabelle 25 wieder, angesichts nicht nachweisbarer Unterschiede in den Komplexitätsparametern im Gesamtkollektiv wurden diese nicht weiter verfolgt, auf eine Aufschlüsselung der Gruppen nach fHRP musste aufgrund der kleinen Gruppenstärken verzichtet werden.

**Tabelle 25 Effekt des Zeitintervalls seit der Exposition in utero**

Parameter	Gestationsaltergruppen					
Mann-Whitney-U Test (p – Werte)	I		II		III	
Abstand [d]	5-7	8-11	5-7	8-11	5-7	8-11
mHR	0,105	0,374	0,307	0,894	0,879	0,391
SDNN	<b><u>0,015</u></b>	0,674	0,735	0,429	0,879	0,572
RMSSD	<b>0,005</b>	0,227	0,510	0,159	0,784	0,477
SDNN/RMSSD	0,227	0,341	0,537	0,381	0,692	0,780
fHF	<b><u>0,041</u></b>	0,521	0,705	0,159	0,444	0,477
fLF	0,105	0,227	0,674	0,963	0,927	0,167
fVLF	<b>0,085</b>	0,444	0,591	0,429	0,784	0,889

Wie Tabelle 25 zeigt, verhalten sich die Parameter der Zeit– und Frequenzdomäne (SDNN und fVLF sowie RMSSD und fHF) gleichsinnig. Markierungen: fett  $p < 0,01$ ; unterstrichen  $p < 0,05$ ; kursiv  $p < 0,1$

### 5.2.3 Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz bestimmt aus kurzen Zeitreihen

#### 5.2.3.1. Charakterisierung der Studiengruppe

In diese Studie wurden 36 klinische Fälle eingeschlossen. Bei den Feten zwischen 28 und 39 SSW lagen die entsprechenden Kriterien einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) vor (Abschnitt 3.3.1., Studienansatz 6a). 12 der 36 Feten zeigten darüber hinaus eine fetale Kreislaufzentralisation als Marker einer schwerwiegenden Plazentainsuffizienz. Es wurden nur Herzfrequenzreihen berücksichtigt, die ein ruhiges Herzfrequenzmuster (fHRP I) repräsentierten. Entsprechend wurden dieser Studiengruppe eine Kontrollgruppe von Feten mit einem fHRP I zwischen 24+1 – 40+0 SSW gegenübergestellt (29 Fälle). Die Aufschlüsselung der Fälle in klinische Subgruppen und Gestationsaltergruppen führte zur in Tabelle 26 zu entnehmenden Fallverteilung.

**Tabelle 26 Gruppenverteilung der Fälle in Studienansatz 6a**

	Gruppe 1 24/1 – 32/0	Gruppe 2 32/1 – 35/0	Gruppe 3 35/1 – 40/0	Summe
Kontrollen	8	6	15	<b>29</b>
IUGR_ges	<b>7</b>	12	17	<b>36</b>
IUGR_NZ	3	8	13	<b>24</b>
IUGR_Z	4	4	4	<b>12</b>

Tabelle 26 fasst die Gruppenverteilung des Studienansatzes 6a zusammen. Die Gestationsalter wurden in Analogie zu Studienansatz 2 nach Entwicklungsmeilensteinen abgegrenzt. Verwendete Abkürzungen (siehe auch Abbildungen 33 und 34): IUGR bzw. IUGR\_ges Studienkollektiv insgesamt; IUGR\_NZ Anteil der Feten ohne fetale Kreislaufzentralisation; IUGR\_Z Feten mit Kreislaufzentralisation.

#### 5.2.3.2. Korrelationen der fHRV Parameter

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Zunächst fällt die deutliche Korrelation des verwendeten Komplexitätsparameters 2-AMIF-Decay 2 mit der SDNN/RMSSD Ratio in allen untersuchten Gruppen auf (siehe zum Vergleich Abbildung 19 in Abschnitt 5.1.2.2.).



**Tabelle 27 Korrelationsanalyse in Studienansatz 6a**

Korrelation mit GA	mHR	RMSSD	SDNN/RMSSD Ratio	2AMIF-Decay 2
Kontrollen	0,117; 0,546	0,066; 0,734	-0,132; 0,496	-0,241; 0,208
IUGR_ges	<i>-0,32; 0,07</i>	<u>0,37; 0,028</u>	<i>-0,29; 0,09</i>	<b>-0,45; 0,006</b>
IUGR_NZ	-0,12; 0,59	0,27; 0,21	-0,22; 0,21	-0,26; 0,31
IUGR_Z	<i>-0,53; 0,08</i>	0,45; 0,15	-0,29; 0,37	<u>-0,67; 0,02</u>
Korrelation mit 2AMIF-Decay 2	mHR	RMSSD	SDNN/RMSSD Ratio	SDNN
Kontrollen	<b>0,638; &lt;0,001</b>	<u>-0,450; 0,014</u>	<b>0,775; &lt;0,001</b>	0,156; 0,418
IUGR_ges	<u>0,48; 0,03</u>	<b>-0,55; 0,001</b>	<b>0,864; &lt;0,001</b>	<i>0,3; 0,08</i>
IUGR_NZ	0,29; 0,17	<u>-0,43; 0,038</u>	<b>0,96; &lt;0,001</b>	<u>0,42; 0,04</u>
IUGR_Z	<b>0,84; 0,001</b>	<b>-0,76; 0,004</b>	<u>0,64; 0,026</u>	0,042; 0,897

Zusammenfassung der Korrelationen nach Spearman und der Irrtumswahrscheinlichkeiten der statistischen Betrachtung (p-Wert) Markierungen: fett  $p < 0,01$ ; unterstrichen  $p < 0,05$ ; kursiv  $p < 0,1$

Die RMSSD ist in allen Gruppen signifikant negativ mit dem Komplexitätsparameter korreliert: Bei steigender RMSSD ist auch der Abfall der AIF (negativer Betrag) größer, was auf höhere Komplexität des Herzfrequenzmusters hinweist.

Ein Anstieg der mHR geht mit absinkender Komplexität der Herzzeitreihe einher. Diese Korrelation besteht in der Kontrollgruppe und bei Vorliegen einer IUGR, insbesondere einer Kreislaufzentralisierung. Feten der Studiengruppe, die zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt untersucht wurden, zeigen höhere mHR als diejenigen, die später untersucht wurden. Die gefundene Korrelation ist im Betrag für IUGR\_Z größer, der Zusammenhang jedoch lediglich im statistischen Trend nachweisbar.

Im Gegensatz zum Kontrollkollektiv zeigen sich in der Untersuchungsgruppe der Feten mit IUGR mit steigendem Gestationsalter zunehmende Beträge der RMSSD und der 2-AMIF-Decay 2, einhergehend mit geringeren Werten der SDNN/RMSSD Ratio. Zu bedenken bei der Interpretation dieser Befunde ist der Querschnittscharakter der Studie, im Gegensatz zu den Feten in Studienansatz 2 handelt es sich bei den älteren Feten nicht um gesunde Feten höheren GA, sondern um Feten, bei denen die Störung später eingesetzt hat bzw. weniger ausgeprägt ist und die Diagnose später gestellt wurde bzw. die Schwangerschaft zum späteren Zeitpunkt nach wie vor andauert. Weitere Aspekte hierzu in der Diskussion der Ergebnisse.

### 5.2.3.3. Vergleich der Subgruppen

Die gefunden Ergebnisse für die einzelnen Parameter wurden schrittweise Vergleichen zwischen den jeweiligen Kontrollen und den Studiengruppen unterzogen. Alle Vergleiche wurden mittels Mann-Whitney-U Test durchgeführt:

Sowohl für **SDNN** ( $p < 0,001$ ) als auch für **RMSSD** ( $p < 0,001$ ) finden sich im Gesamtvergleich ohne Berücksichtigung der GA für die Studiengruppe signifikant erniedrigte Werte. Dieser Unterschied ist in allen Gestationsaltergruppen nachweisbar (siehe Abbildung 33, Details zu den Subgruppen in der Bildunterschrift). Die **SDNN/RMSSD Ratio** ist nicht signifikant zugunsten der Studiengruppe verschoben ( $p = 0,15$ ). Beim Vergleich der Kontrollen mit den Feten mit IUGR ohne Kreislaufzentralisation (IUGR\_NZ) finden sich ebenso die erniedrigten Werte für **SDNN** und **RMSSD** ( $p = 0,001$  bzw.  $p < 0,001$ ). Beim Vergleich der Kontrollen gegen die Gruppe der Feten mit Kreislaufzentralisation (IUGR\_Z) zeigt neben **SDNN** ( $p = 0,002$ ) und **RMSSD** ( $p < 0,001$ ) auch die **mHR** eine differente Verteilung: IUGR\_Z geht mit signifikant erhöhter **mHR** einher ( $p = 0,02$ ). Die **SDNN/RMSSD Ratio** ( $p = 0,15$ ) und der Komplexitätsparameter **2-AMIF-Decay-2** ( $p = 0,1$ ) sind im Trend verändert. IUGR mit Kreislaufzentralisation geht mit einem Trend zu einer höheren SDNN/RMSSD Ratio und niedrigerer Komplexität der Herzzeitreihen einher. Im direkten Vergleich der beiden Subgruppen in der Studiengruppe ist die **mHR** bei IUGR mit Kreislaufzentralisation erhöht ( $p = 0,067$ ).

Die Verteilung der untersuchten Parameter in den Gestationsaltergruppen und die Gruppenunterschiede mit statistischer Relevanz sind den Abbildungen 33 und 34 zu entnehmen. Die deutlichsten Unterschiede zwischen Kontrollen und Studiengruppen sind innerhalb der Gestationsaltergruppe 1 und im Vergleich über die Gestationsaltergruppen zu finden. Innerhalb der Kontrollgruppe finden sich keine Gestationsalterunterschiede (siehe hierzu im Vergleich auch Studienansätze 2 und 3a für ruhige fHRP I). Ebenso bestehen zwischen den Gestationsaltergruppen 2 und 3 keine Unterschiede innerhalb der Subgruppen des Studienkollektives. Mit Ausnahme der bereits erwähnten SDNN und RMSSD finden sich jenseits der 32. SSW keine Parameterunterschiede mehr zwischen Kontrollen und IUGR unabhängig von der klinischen Subgruppe (Abbildung 33 und 34).

IUGR geht mit einer Verminderung der Gesamt – und Kurzzeitvariabilität der fHRV einher. IUGR vor 32 SSW ist mit einer Verschiebung der ‚sympathischen Trias‘ zu höheren Werten verbunden: **mHR** und **SDNN/RMSSD Ratio** sind erhöht, die Komplexität der Zeitreihe vermindert.

**Abbildung 33 Gruppenvergleiche in Studienansatz 6a ohne Subgruppen (Auswahl)**

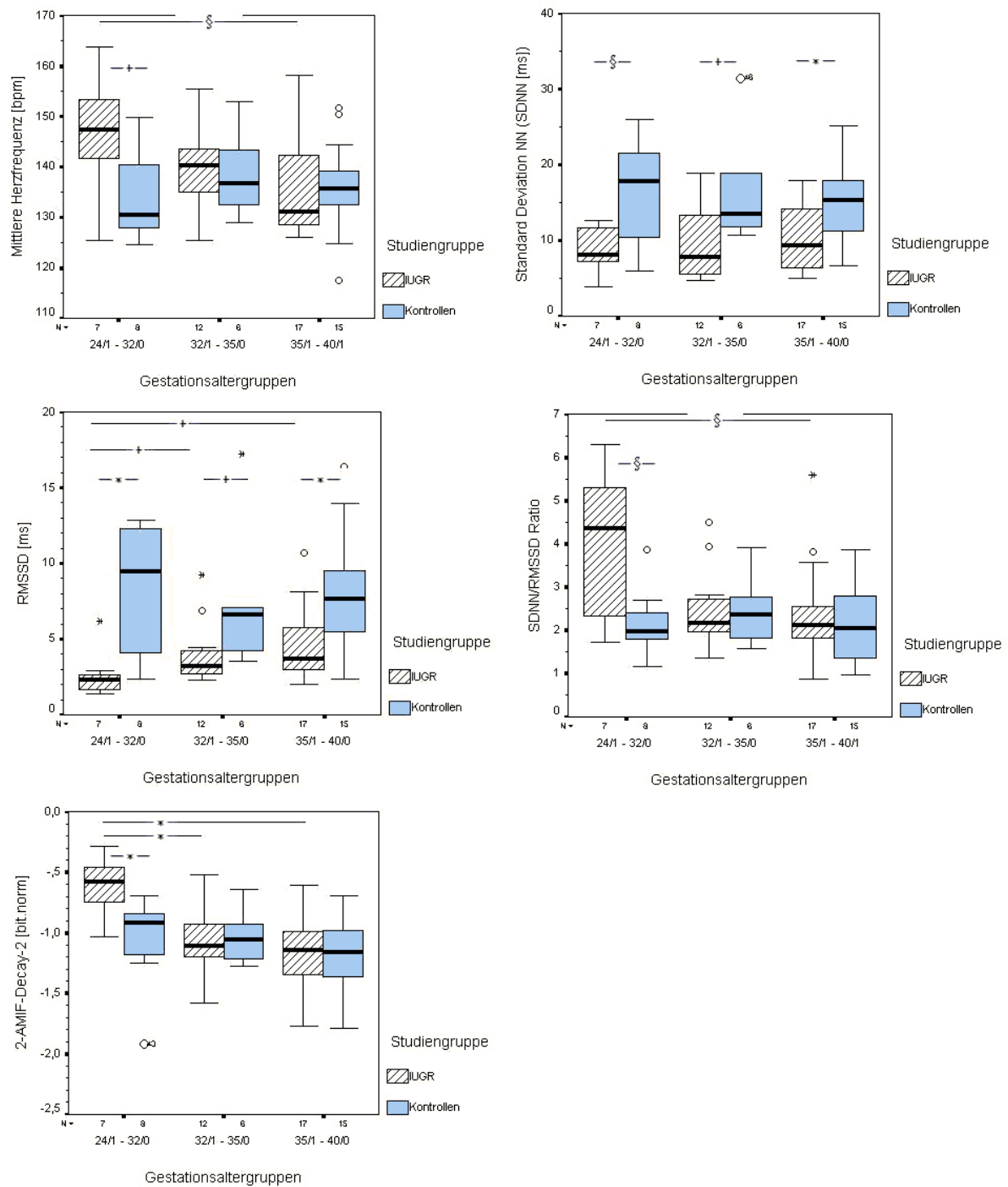


Abbildung 33 stellt die schwangerschafts-alterabhängigen Gruppenvergleiche des Studienkollektives gegen die Kontrollen ohne Berücksichtigung der Subgruppen für die Parameter mHR, SDNN, RMSSD, SDNN/RMSSD Ratio und 2-AMIF-Decay-2 dar. Signifikanzniveaus: \*  $p<0,01$ ; +  $p<0,05$ ; §  $p<0,1$

**Abbildung 34**

**Subgruppenanalyse IUGR vs. Kontrollen**

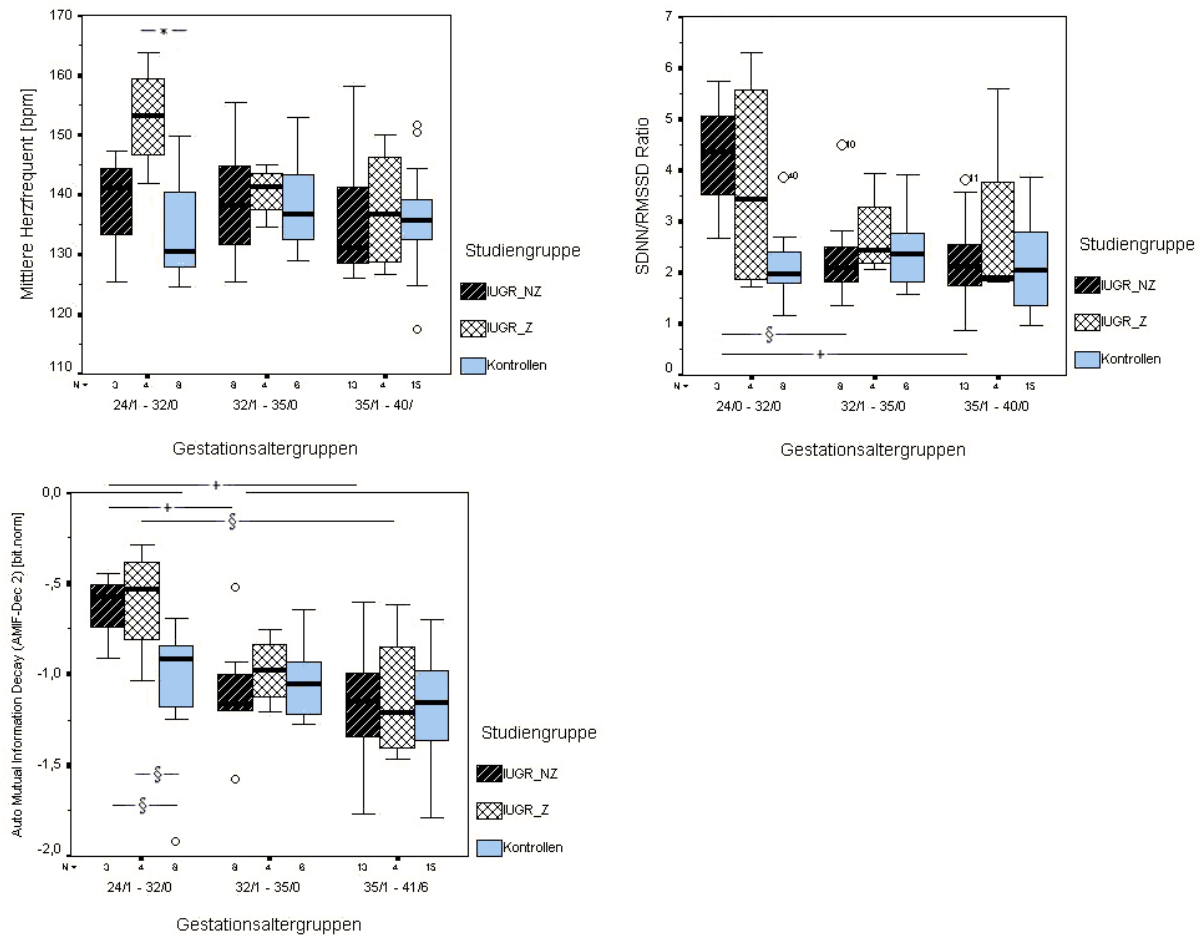


Abbildung 34 fasst die Parameter der ‚sympathischen Trias‘ in der Subgruppenanalyse zusammen. Markierungen der statistischen Vergleiche analog zu Abbildung 33: \*  $p < 0,01$ ; +  $p < 0,05$ ; §  $p < 0,1$ . Auf die nochmalige Darstellung von SDNN und RMSSD wurde hier verzichtet, im Folgenden die Ergebnisse der statistischen Gruppenvergleiche, soweit signifikant (ab Trend  $p < 0,1$ ):

**SDNN:**

Gestationsaltergruppe 1: IUGR\_Z < Kontrollen  $p = 0,1$

Gestationsaltergruppe 2: IUGR\_NZ < Kontrollen  $p = 0,081$ ; IUGR\_Z < Kontrollen  $p = 0,011$

Gestationsaltergruppe 3: IUGR\_NZ < Kontrollen  $p = 0,015$

**RMSSD:**

Gestationsaltergruppe 1: IUGR\_NZ < Kontrollen  $p = 0,048$ ; IUGR\_Z < Kontrollen  $p = 0,028$

Gestationsaltergruppe 2: IUGR\_Z < Kontrollen  $p = 0,019$

Gestationsaltergruppe 3: IUGR\_NZ < Kontrollen  $p = 0,013$ ; IUGR\_Z < Kontrollen  $p = 0,08$

IUGR\_NZ: Gestationsaltergruppe 1 > Gestationsaltergruppe 3  $p = 0,025$

## 5.2.4. Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz unter Verlängerung des Überwachungszeitraumes

### 5.2.4.1. Charakterisierung der Studiengruppe

In der durchgeführten Untersuchung wurde nach Ausschluss technisch defizitärer Aufzeichnungen im Rahmen einer Querschnittsstudie ein Studienkollektiv von 22 Feten gegen ein Kontrollkollektiv von 78 Feten zwischen der 23. und 40. SSW verglichen (zu den Ein- und Ausschlusskriterien siehe auch Abschnitte 3.3.1. und 3.3.2.4).

Das mütterliche Alter in der Studiengruppe reichte vom 19. bis 39. Lebensjahr, bei einem mittleren Alter von 25 Jahren. Keine der Mütter zeigten systemische Grunderkrankungen. Fetale Anomalien waren ausgeschlossen. Das mittlere Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Messung betrug 32+ 1. SSW.

Das Studienkollektiv wurde insgesamt betrachtet und in zwei Gestationsaltergruppen mit Blick auf die klinische Relevanz unterteilt. Die erhobenen Datensätze aus der fMCG wurden unabhängig vom fHRP über jeweils 30 min analysiert und in Abhängigkeit vom fHRP über Intervalle von 10 min, wobei jeder Datensatz im Gesamtkollektiv nur einmal repräsentiert ist. Die entsprechende Verteilung der Gruppen ist Tabelle 28 zu entnehmen.

**Tabelle 28 Verteilungen der Studiengruppe**

Fallverteilung	Studiengruppe IUGR			Kontrollgruppe		
	< 32+1 SSW	> 32+0 SSW	gesamt	< 32+1 SSW	> 32+0 SSW	gesamt
Gesamt	11	11	22	44	34	78
fHRP I	3	5	8	15	9	24
fHRP II	8	6	14	29	22	51
fHRP III			0		3	3

Tabelle 28 gibt die Fallzahlverteilung der Studien – und Kontrollgruppe insgesamt und bezogen auf die beiden unterschiedenen fHRP wieder. Angesichts fehlender Repräsentation von fHRP III in der Studiengruppe wurden diese Fälle in der Kontrollgruppe nicht weiter betrachtet.

In der retrospektiven Aufarbeitung konnten die postpartalen Daten von 16 der IUGR- Feten ermittelt werden. Die Angabe zu 6 Kindern konnte nicht erhoben werden, da die Geburt in einem anderen Krankenhaus stattfand. Das Alter der Schwangerschaften am Entbindungstag reichte von der 26+2 SSW bis zu 38+0 SSW. Das mittlere Schwangerschaftsalter betrug 33+6 Wochen, bei einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1424g. Das leichteste Kind,

geboren mit einem Geburtsgewicht von 330 g in der 26+ 2. SSW verstarb postpartal auf der neonatologischen Intensivstation. Die Kaiserschnitttrate von etwa 87 % ist sehr hoch und spiegelt das Hochrisikokollektiv der Feten mit IUGR wider. Die intensivmedizinische, neonatologische Betreuung war in 15 von 16 Fällen notwendig.

#### **5.2.4.2. Vergleich der Studiengruppen ohne Berücksichtigung des Gestationsalters**

Beim statistischen Vergleich der Untersuchten linearen und non – linearen fHRV Parameter (siehe Abschnitt 4.4.) findet sich zunächst lediglich ein statistischer Trend zugunsten verminderter Werte für fVLF in der Studiengruppe ( $p=0,079$ ). Die Auftrennung des Studienkollektives in Feten im fHRP I resp. II bringt Unterschiede zwischen Studien – und Kontrollgruppe zu tage. Während ruhiger fHRP I zeigt sich die mHR im Trend vermindert ( $p=0,078$ ). Dies geht in diesem Falle mit einer verminderten SDNN im Studienkollektiv einher ( $p=0,094$ ). Die anderen Parameter sind nicht verändert. Feten im aktiven fHRP II zeigen deutliche Unterschiede zwischen Studien und Kontrollkollektiv. Alle linearen fHRV – Parameter sind im Falle von IUGR signifikant vermindert bei entgegengesetzt erhöhter mHR ( $p=0,069$ ) (SDNN  $p=0,048$ ; RMSSD  $p=0,028$ ; fHF  $p=0,056$ ; fLF  $p=0,035$ ; fVLF  $p=0,018$ ). Unterschiede der Komplexitätsparameter KLE\_NN und KLE\_fVLF zeigen sich nicht.

#### **5.2.4.3. Vergleich der Studiengruppen unter Berücksichtigung des Gestationsalters**

Signifikante Unterschiede in der Lage der Verteilung zwischen IUGR und Kontrollen bei Nichtberücksichtigung des Aktivitätsniveaus im linearen Regressionsmodel finden sich für SDNN ( $p=0,032$ ), fVLF ( $p=0,005$ ) und fLF ( $p=0,044$ ). Die entsprechenden Verteilungen sind in Abbildung 35 dargestellt.

**Abbildung 35**

**Regressionsmodell unabhängig vom Aktivitätsniveau**

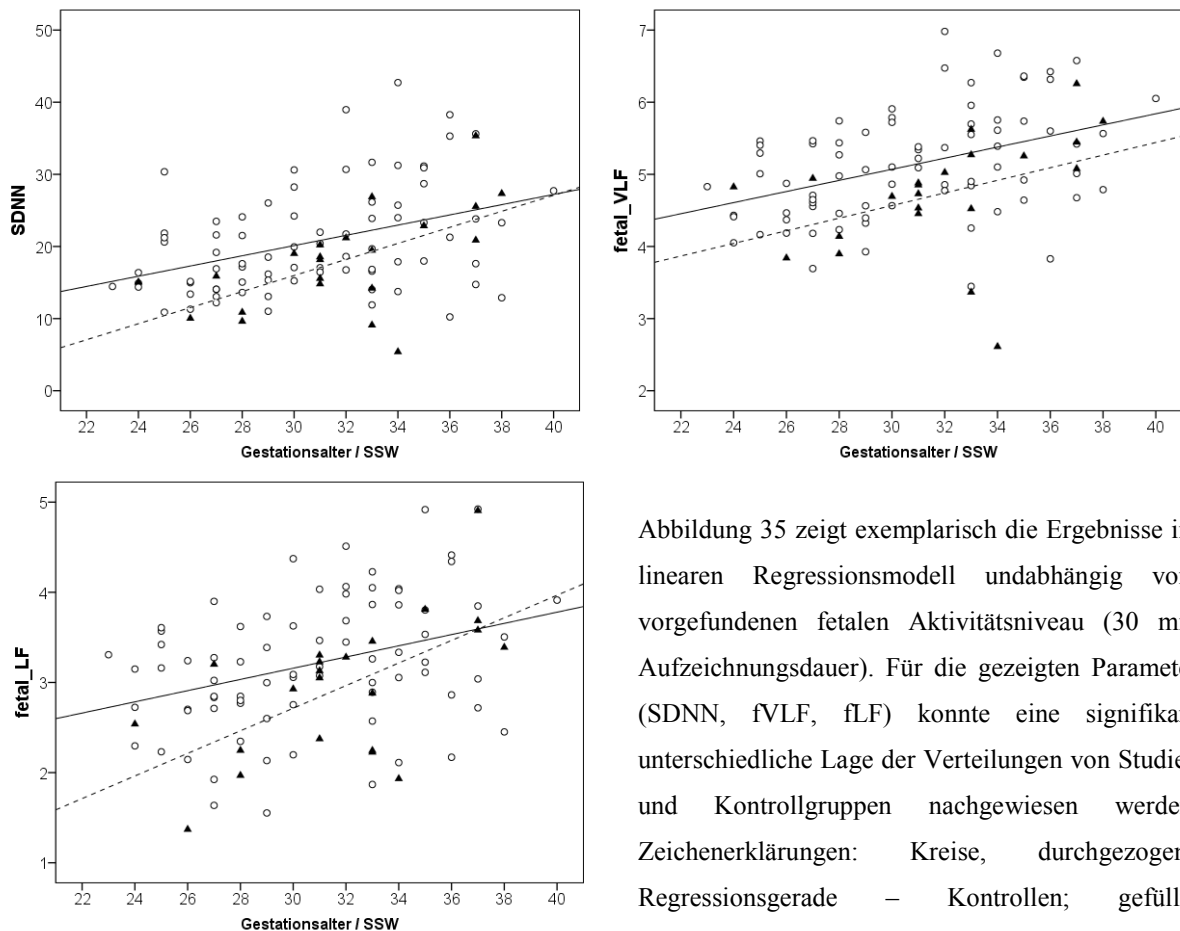


Abbildung 35 zeigt exemplarisch die Ergebnisse im linearen Regressionsmodell unabhängig vom vorgefundenen fetalen Aktivitätsniveau (30 min Aufzeichnungsdauer). Für die gezeigten Parameter (SDNN, fVLF, fLF) konnte eine signifikant unterschiedliche Lage der Verteilungen von Studien und Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Zeichenerklärungen: Kreise, durchgezogene Regressionsgerade – Kontrollen; gefüllte Dreiecke, gestrichelte Regressionsgerade – Studiengruppe.

Während sich bei ausschließlicher Betrachtung ruhiger fHRP keine Gruppenunterschiede finden, ist die Lage der Verteilungen (lineares Regressionsmodell) für alle linearen Parameter bei Vorliegen eines fHRP II signifikant unterschiedlich. Die mHR ist im gesamten betrachteten Schwangerschaftssegment bei IUGR höher, die anderen Parameter erniedrigt, wobei die Regressionsgeraden innerhalb der Studiengruppe einen steileren Anstieg mit dem GA nehmen, als in der Kontrollgruppe (Abbildung 36). Die Ergebnisse sind in Abbildung 36 für die mHR ( $p=0,049$ ), die SDNN ( $p=0,003$ ) und RMSSD ( $p=0,052$ ) exemplarisch dargestellt. Die Parameter der Frequenzdomäne verhalten sich analog (fVLF  $p=0,03$ ; fLF  $p=0,012$ ; fHF  $p=0,007$ ).

Die Verteilung der KLE\_fVLF ist bei ausschließlicher Berücksichtigung von fHRP II im Studienkollektiv im Trend erhöht ( $p=0,064$ ) (Abbildung 36).

**Abbildung 36      Regressionsmodelle für fHRP II**

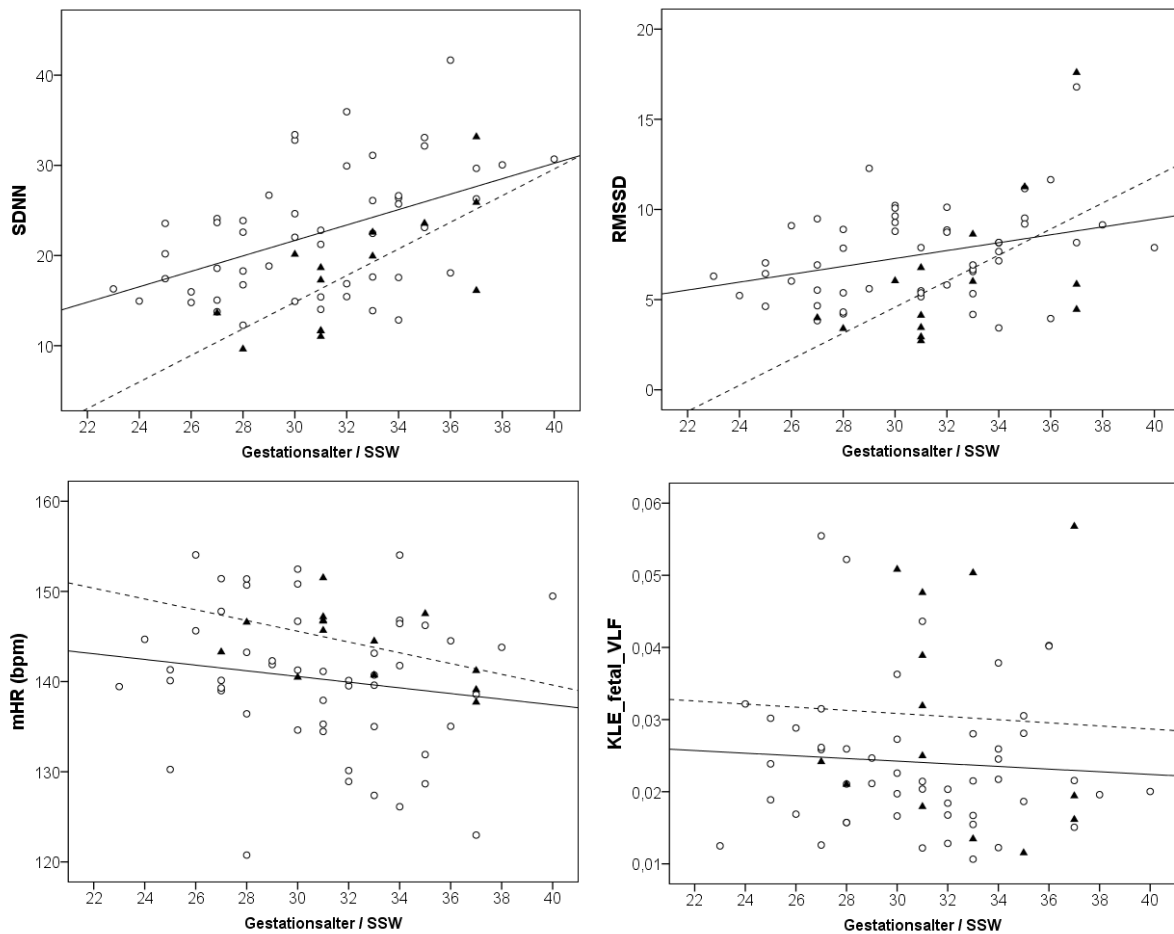


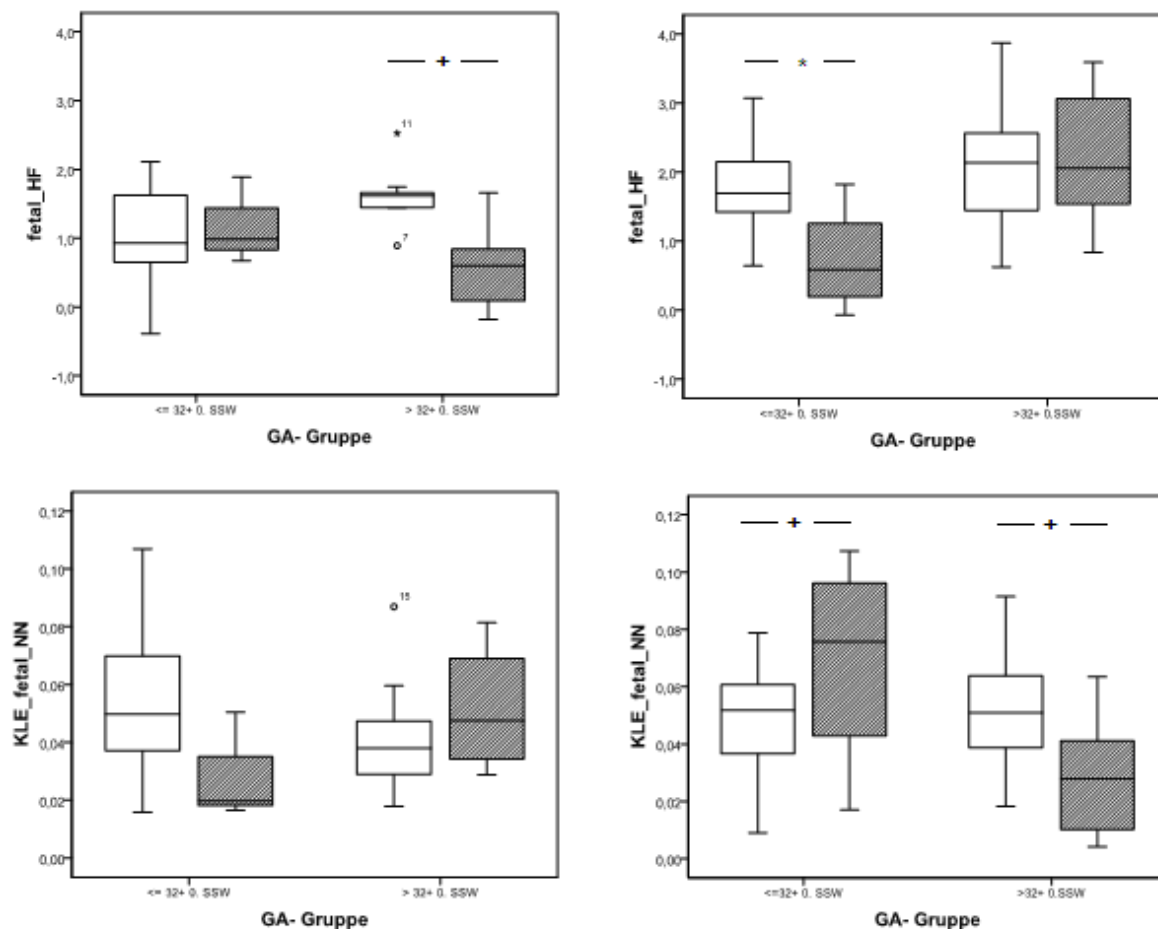
Abbildung 36 zeigt exemplarisch die Ergebnisse im linearen Regressionsmodell bei isolierter Betrachtung aktiver Herzfrequenzmuster (fHRP II, 10 min Aufzeichnungsdauer). Für die Parameter SDNN, RMSSD und ist die Verteilung des Studienkollektives signifikant zugunsten niedriger Werte verschoben. Für mHR und KLE\_fVLF zeigen sich im Gegensatz im Studienkollektiv höhere Beträge als im Kontrollkollektiv. Zeichenerklärungen: Kreise, durchgezogene Regressionsgerade – Kontrollen; gefüllte Dreiecke, gestrichelte Regressionsgerade – Studiengruppe

Im Vergleich der Gestationsaltergruppen (<32+1 SSW vs. > 32+0 SSW) ergeben sich ohne Berücksichtigung der fHRP keine Unterschiede bei den untersuchten Parametern.

Werden fHRP I und II selektiv betrachtet so finden sich die vorbeschriebenen Unterschiede in den linearen Parametern der fHRV zwischen Kontrollen und Studiengruppe im fHRP II ausgeprägter als während fHRP I und lediglich in der Subgruppe < 32+1 SSW. Ausnahmen bilden die RMSSD und analog die fHF, die bei fHRP I im späteren GA unter IUGR deutlich supprimiert ist ( $p=0,042$ ).



Abbildung 37

Gruppierte Analyse IUGR vs. Kontrollen  $\leq$  32 SSW

Mit Bezug zu den in Tabelle 31 zusammengefassten Ergebnissen sind hier exemplarisch als linearer Parameter fHF (obere Reihe, links fHRP I, rechts fHRP II) und als nicht-linearer Parameter KLE\_NN (untere Reihe, links fHRP I, rechts fHRP II) aufgetragen. Boxen: hell – Kontrollen, grau – Studiengruppe, GA – Gruppe: gruppiert nach Gestationsalter  $\leq$  32 SSW; Zeichenerklärung: Signifikanzniveaus \*  $p < 0,01$ ; +  $p < 0,05$ .

Die entsprechenden Ergebnisse sind exemplarisch für die fHF in Abbildung 37 graphisch dargestellt, die weiteren Ergebnisse tabellarisch in Tabelle 31 zusammengefasst. Das Verhältnis aus fVLF/fHF ist in frühen Gestationswochen im ruhigen und in späten Gestationswochen während aktiver fHRP im Trend vermindert. Bei der Aufschlüsselung der fHRP und Gruppen nach GA ergeben sich für die KLE\_fVLF keine Gruppenunterschiede. Die KLE\_NN ist im fHRP II in der früheren Gestationsaltergruppe signifikant erhöht (niedrigere Komplexität), in der späteren dagegen vermindert (höhere Komplexität) (Abbildung 37 und Tabelle 29).

**Tabelle 29    Irrtumswahrscheinlichkeiten Gruppenvergleich IUGR vs. Kontrollen**

Parameter	fHRP I		fHRP II	
Mann-Whitney-U	< 32+1 SSW	>32+0 SSW	< 32+1 SSW	> 32+0 SSW
mHR	0,498	0,240	<i>0,062 (erhöht)</i>	0,460
SDNN	<u>0,027</u>	0,518	<b>0,006</b>	0,460
RMSSD	0,824	<u>0,042</u>	<b>0,001</b>	0,892
fVLF	<i>0,1</i>	0,699	<b>0,006</b>	0,395
fLF	0,164	0,438	<u>0,013</u>	0,643
fHF	0,654	<u>0,029</u>	<b>0,002</b>	0,723
fVLF/fHF	<i>0,1</i>	0,147	0,207	<i>0,068</i>
KLE_NN	0,203	0,438	<u>0,029 (erhöht)</u>	<u>0,028 (vermindert)</u>

Tabelle 29 enthält die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) des Mann-Whitney-U Test der einzelnen Subgruppen jeweils zwischen Studien – und Kontrollgruppe. Markierungen: fett p<0,01; unterstrichen p<0,05; kursiv p<0,1.

### **5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Arbeitshypothesen entsprechend der Zielstellung**

#### **5.3.1. Quantitative Beschreibung der normalen intrauterinen Reifung der Herzfrequenzregulation**

##### **Studienansatz 1: Autonome Herzfrequenzregulation und fetales Aktivitätsniveau in Terminnähe**

*1. Bei Feten in Terminnähe, bei denen von einer Ausreifung der verschiedenen Aktivitätsniveaus ausgegangen werden kann, finden diese ihren Ausdruck in der fHRV.*

Die Zuordnung der fetalen Herzfrequenzmuster in die Klassifikation fHRP I-III findet ihre Entsprechung in den Parametern der fHRV. Bemerkenswert ist hierbei, dass die Veränderungen der fHRV Parameter differiert: Die mHR trennt das fHRP III von den fHRP I und II, während sie zwischen diesen beiden fHRP nicht verschieden ist. Die Gesamtvariabilität und steigt von fHRP I zu III graduell an, während die Kurzzeitvariabilität während fHRP III signifikant gegenüber fHRP II vermindert ist und ihre Verteilung in fHRP III intermediär zwischen denen von fHRP I und II gelegen ist. Die Komplexität über den Vorhersagehorizont von 1-2 sec nimmt von fHRP I zu III schrittweise ab.

*2. Hierbei lassen sich bei Feten im aktiven Zustand stärkere Einflüsse des sympathischen Schenkels des ANS nachweisen als bei Feten im ruhigen Zustand.*

Das Verhältnis aus der SDNN als Marker der sympathisch dominierten Gesamtvariabilität und der RMSSD als parasympathisch dominierten Kurzzeitvariabilität steigt mit Zuordnung der fHRP zu den Kategorien I bis III mit zunehmender Aktivität des Feten signifikant an. Die sympathovagale Balance ist zugunsten sympathischer Aktivität verschoben. Unter diesen Umständen fallen die untersuchten Komplexitätsparameter, die alle in etwa denselben Vorhersagehorizont widerspiegeln, gegensinnig ab. Die mittlere Herzfrequenz ist während der fHRP, die die höchste fetale Aktivität (fHRP III) repräsentieren, ebenfalls signifikant erhöht, während dieser Anstieg im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Markern sympathischer Dominanz nicht graduell sondern sprunghaft erfolgt.

##### **Studienansatz 2 und 3: Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte**

*3. Es kommt im Schwangerschaftszeitraum vom Ende des II. Trimesters bis zum Termin zu einer Zunahme der Quantität der fHRV Parameter.*

4. *Da die Herausbildung fetaler Ruhe – und Aktivitätsphasen bereits ab der 24. SSW beginnt, ist im gesamten Untersuchungszeitraum mit einem Unterschied der fHRV in ruhigen und aktiven Zuständen des Feten zu rechnen.*
5. *Da die vorhandene Literatur auf eine Veränderung der zeitlichen Dynamik der autonomen Reifung zwischen der 30. und 32. SSW hinweist, wird erwartet, dass diese sich auch in der Analyse der fHRV ausprägt.*
6. *Es wird erwartet, dass die Verlängerung des Überwachungszeitraumes zu einer Verbesserung der Zuordnung der einzelnen Aktivitätsniveaus führt.*
7. *Des Weiteren wird erwartet, dass sich im Longitudinalvergleich typische Reifungsintervalle darstellen lassen.*

Die Länge des Überwachungszeitraumes und die Intervallauswahl für die Analyse der fHRV haben einen entscheidenden Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse. Während die Beschränkung auf kurze Zeitreihen zwar die Unterschiede in den Parametern der fHRV zwischen ruhigen und aktiven fetalen Herzfrequenzmustern widerspiegelt, findet sich bei Betrachtung längerer Intervalle darüber hinaus ein signifikanter Anstieg der fHRV mit steigendem Gestationsalter. Die individuellen Ergebnisse streuen erheblich. Der Unterschied zwischen fHRP I und II nimmt für die Parameter der Gesamtvariabilität in größerem Maße zu, als für die Parameter der Kurzzeitvariabilität. Die Ausprägung der fHRV ist von der mHR abhängig. Die mHR fällt mit steigendem Gestationsalter signifikant ab. Auch dieser Abfall der mHR wird nur beobachtet, wenn das Analyseintervall eine entsprechende Länge aufweist. Im Gegensatz hierzu verliert der Parameter SDNN/RMSSD Ratio seine Aussagekraft, wenn das Analyseintervall ausgedehnt wird.

Komplexitätsparameter für kurze und längere Vorhersageintervall verhalten sich unterschiedlich: Parameter kurzer Vorhersageintervall zeigen einen Abfall der Zeitreihenkomplexität mit steigender fetaler Aktivität an. Komplexitätsparameter längerer Vorhersagehorizonte weisen auf steigende Komplexität über längere Intervalle unabhängig vom fetalen Aktivitätszustand hin.

Eine Sonderstellung nehmen die Komplexitätsmaße AIF\_NN und KLE\_fHF bzw. AIF\_fHF ein.

AIF\_NN zeigt einen signifikanten Abfall mit dem GA während fHRP I als Maß der zunehmenden Eigenregulationsfähigkeit des nachfolgenden Herzschlages durch das Herz selbst, der bei isolierter Betrachtung des fHRP II verschwindet.

Die Parameter über den Vorhersagehorizont des Bandes für fHF zeigen eine Zunahme an Vorhersagbarkeit über diesen Zeithorizont an, der in fHRP II betont ist.

Die Ausreifung der Herzfrequenzregulation erfolgt nicht linear. Es lassen sich Entwicklungssprünge am Ende des II. zum Anfang des III. Trimesters und zwischen dem Zeitraum jenseits der 32. SSW und den Feten in Terminnähe nachweisen.

Zunächst kommt es zu einem Anstieg der Kurzzeitvariabilität, die gefolgt wird von einem Anstieg der Gesamtvariabilität. Dieser Zeitraum ist geprägt durch einen Abfall des Autonomen Informationsflusses insgesamt. Zwischen den Gestationsintervallen 28-32 und 32-35 SSW sind in der Querschnittstudie Entwicklungssprünge nur bei der mHR und der KLE\_1res nachweisen; in der Längsschnittstudie sind hier keine signifikanten Entwicklungssprünge der fHRV Parameter nachweisbar. In der 2. Hälfte des III. Trimesters ist die SDNN während aktiver Phasen des Feten nicht negativ mit der mHR korreliert. Hin zum Termin findet sich die bereits beschriebene Abnahme der Vorhersagbarkeit des unmittelbar nächsten Herzschlages und eine Komplexitätsabnahme über den Zeithorizont des fHF Frequenzbandes.

Vor 30 SSW finden sich als physiologisches Phänomen der Herzfrequenzregulation kurzzeitige Dezelerationen der Herzfrequenz, während die Herzfrequenzmuster jenseits dieses Zeitraumes in zunehmendem Maße Akzelerationen von auch zunehmender Dauer aufweisen.

### **5.3.2. Quantitative Beschreibung des Einflusses definierter akuter und chronischer klinisch relevanter Stressreize auf die intrauterine autonome Herzfrequenzregulation**

#### **Studienansatz 4: Akuter Einfluss von BM bei transplazentarem Einsatz zur LRI auf die autonome Herzfrequenzregulation**

*8. Die beobachteten Herzfrequenzveränderungen in der Akutphase nach betamethasonexposition sind Ausdruck einer Suppression sympathischer Aktivierbarkeit und Aktivität.*

Im direkten intravividuellen Vergleich zeigen sich profunde Veränderungen der fHRV im Intervall von 26 – 30 h nach Beginn der medikamentösen Lungenreifeinduktion. Die beobachteten Veränderungen der Parameter im untersuchten Schwangerschaftsalter zwischen 29–34 SSW weisen auf eine akute Suppression sympathischer Herzfrequenzregulation hin, während die parasympathisch dominierten Parameter der Kurzzeitvariabilität unverändert bleiben. Die Aussage bleibt aus methodischen Gründen auf die Ausprägung ruhiger Herzfrequenzmuster beschränkt.

### **Studienansatz 5: Langzeitbeobachtung des Effektes von BM auf die autonome Herzfrequenzregulation**

9. *Es werden signifikant nachweisbare Veränderungen der fHRV auch 1 Woche nach Betamethasongabe an die Mutter erwartet.*
10. *Da in der Akutphase BM den Einfluss des sympathischen Schenkels des ANS supprimiert, wird eine Abschwächung sympathischer Parameter der fHRV während fetaler Aktivitätsphasen erwartet.*
11. *Es wird zudem erwartet, dass der Suppressionseffekt bei Feten höheren Gestationsalters ausgeprägter ist und dass er mit zunehmendem Zeitabstand zur Exposition abnimmt.*

Auch in einem Zeitraum jenseits von 5 Tagen nach Applikation finden sich Veränderungen der fHRV nach intrauteriner Exposition zu synthetischen Steroiden im Vergleich zu einem nicht-exponierten Kontrollkollektiv vergleichbaren Gestationsalters.

Entgegen der Erwartungen der Arbeitshypothese findet sich gestationsalterabhängig eine Verminderung sowohl der Kurzzeit – als auch der Gesamtvariabilität bzw. isoliert der Kurzzeitvariabilität und eine im Trend erhöhte mHR.

Der beschriebene kombinierte Effekt auf die Gesamt- und Kurzzeitvariabilität ist entgegen der Annahme der Studienhypothese ausschließlich bei jüngeren Feten, wie erwartet jedoch ausschließlich bei Vorliegen eines fHRP II und im Studienkollektiv jenseits von 7 Tagen nach Gabe der Steroide nicht mehr nachweisbar.

Ältere Feten zeigen hingegen die isolierte Suppression der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Phasen, deren Langzeitverlauf aufgrund der kleinen Studiengruppe nicht verfolgt werden kann.

### **Studienansatz 6: Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation bei fetaler Wachstumsrestriktion auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz**

12. *Feten mit IUGR zeigen aufgrund des verstärkten chronischen intrauterinen Stresses eine erhöhte Beanspruchung des sympathischen Schenkels des ANS im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv gleichen Gestationsalters.*
13. *Die Stärke der Veränderung ist abhängig vom Zeitpunkt des Eintretens der Störung und der Schwere ihrer Ausprägung.*

IUGR geht mit einer Verminderung der fHRV einher. Sowohl die Gesamtvariabilität als auch die Kurzzeitvariabilität sind betroffen. Vor 32 SSW zeigt sich die erwartete verstärkte Beanspruchung des sympathischen Schenkels des ANS: Die mHR ist erhöht, die SDNN/RMSSD Ratio (über kurze Zeitreihen) ist erhöht und die Komplexität der Zeitreihe

über kurze Vorhersagezeiträume im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv vermindert. Die ausgeprägtesten Veränderungen finden sich vor 32 SSW bei Feten mit IUGR und Kreislaufzentralisation.

Die Unterschiede in der fHRV zwischen Kontrollen und IUGR sind bei Betrachtung längerer Zeitintervalle jenseits 32 SSW nicht mehr im selben Maße nachweisbar, nur die Kurzzeitvariabilität ist betroffen. Dieser Befund wird unterstrichen durch die in der Querschnittsstudie stärker ansteigenden Regressionsgeraden der fHRV Parameter mit dem GA in der Studien- im Vergleich zur Kontrollgruppe. IUGR Feten mit und ohne Kreislaufzentralisation unterscheiden sich jenseits von 32 SSW nicht mehr in Bezug auf die fHRV.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Entwicklung der Herzfrequenzregulation des gesunden Feten**

#### **6.1.1. Reifungsaspekte des ANS**

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Beschreibung der intrauterinen Reifung der autonomen Herzfrequenzregulation des gesunden Feten anhand der Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität auf Schlag-zu-Schlag Basis. Es konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Reifungsphänomene des autonomen Nervensystems ihre Entsprechung in der fHRV finden, so, dass sich die fHRV eignet, die neurovegetative Entwicklung des Feten zu quantifizieren. Sowohl die Gesamtvariabilität als Ausdruck sympathischer Aktivität als auch die Kurzzeitvariabilität als Ausdruck vagaler Modulation steigen mit dem Gestationsalter an, insbesondere, wenn das zugrunde liegende Herzfrequenzmuster fetale Aktivität repräsentiert. Fetale Aktivität ist nicht allein durch eine Erhöhung sympathischer Aktivität gekennzeichnet, sondern auch durch eine Zunahme parasympathischer Modulation. Höhere Aktivität des Feten geht mit einer Verminderung der Komplexität der Herzzeitreihe einher. Eine stärkere sympathische Kontrolle der Herzfrequenz erhöht somit deren Vorhersagbarkeit im Verlauf. Parameter der fHRV vermögen vom Ende des II. Trimesters an ruhige von aktiven Herzfrequenzmustern zu trennen. Die mittlere Herzfrequenz des Feten nimmt mit steigendem Gestationsalter unabhängig vom Aktivitätsniveau signifikant ab.

Herzfrequenzmuster des aktiven Wachseins in Terminnähe sind durch die sympathische Trias gekennzeichnet: (1) Die sympathovagale Balance ist zugunsten der Gesamtvariabilität auf Kosten der vagalen Kurzzeitvariabilität verschoben. (2) Die Komplexität der Herzzeitreihe ist vermindert. (3) Die fetale Herzfrequenz ist signifikant erhöht.

Während fetaler Ruhezustände erhält das Herz mit zunehmendem Gestationsalter mehr Freiheit zur Selbstregulation, wodurch die kurzzeitige Vorhersagbarkeit der Zeitreihe abnimmt.

Die Reifung der autonomen Regulation verläuft nicht linear sondern es lassen sich charakteristische Reifungssprünge erkennen. Am Übergang vom II. zum III. Trimester reift die parasympathische Modulation schneller, begleitet von einer Zunahme der Komplexität der Herzzeitreihen, die sich in einer Abnahme des Autonomen Informationsflusses äußert. In der ersten Hälfte des III. Trimesters bilden sich unter betonter Zunahme sympathischer Einflüsse die Charakteristika der fetalen Herzfrequenzmuster heraus. Der Übergang zum Termin ist gekennzeichnet durch: (1) das Auftreten von Phasen fetalen aktiven Wachseins, (2) eine isolierte Zunahme der Variabilität und Abnahme der Komplexität im Zeithorizont des fHF Bandes als Ausdruck verstärkter Phasen fetaler respiratorischer Sinusarrhythmie und (3) eine



Abnahme der Vorhersagbarkeit des Folgeschlages des Herzens als Ausdruck der Zunahme der Eigenregulationsfähigkeit des Schlagvolumens.

### **6.1.2. Variablen der autonomen Funktion**

Die intrauterine Umgebung bietet dem Fetus das geeignete Milieu zur Entwicklung und zum Wachstum, es macht ihn jedoch auch direkten Untersuchungen gegenüber unzugänglich. Informationsgewinn über die normale Entwicklung ohne Störung des intrauterinen Milieus und insbesondere unter Vermeidung invasiver Maßnahmen ist jedoch entscheidend, um diese Phase des menschlichen Lebens zu verstehen, insbesondere ihre Störungen zu erkennen und in ihrer Bedeutung für das weitere Leben einschätzen zu können. Tiermodelle helfen hier nur bedingt, invasive Maßnahmen verbieten sich in der überwiegenden Zahl der denkbaren Fälle aus ethischen Gründen.

Insofern kommt der Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur fetalen Untersuchung und dem Verständnis ihrer Befunde große Bedeutung zu.

Während der intrauterinen Entwicklung unterliegt der Organismus Veränderungen in einer zeitlichen Dynamik, die so später im Leben nie wieder erreicht wird. Das zu erwartende ‚Normale‘ ist streng an das jeweilige Gestationsalter (GA) gebunden.

Die Entwicklung der Anpassungsfähigkeit des Organismus an verschiedene Bedürfnisse, an wechselndes Angebot und wechselnden Bedarf ist eine wesentliche Leistung der fetalen Reifung, die wie die in Abschnitt 1.7.3. dargestellten Befunde zeigen, hochempfindlich gegenüber Störungen ist. Träger dieser Leistung ist das Autonome Nervensystem (ANS). Humorale Ergebnisse, wie die Bestimmung von alpha-Amylase, Cortisol –, Epinephrine oder Norepinephrine - Spiegel im Speichel (Schäffer et al., 2009, 2010) respektive Serum (Reid et al., 1990) oder direkte physiologische Messungen oder pharmakologische Blockadeuntersuchungen (Goldberger et al., 1994; Kim et al., 1997; Sibony et al., 1995), die die autonome Funktion einschätzen, sind aus den bereits genannten Gründen nicht möglich. Stationäre bildgebende Verfahren liefern in diesem Zusammenhang lediglich eine morphologische Information. Bei der Suche nach biologischen Parametern der autonomen Funktion bieten sich die Herzfrequenz und Bewegungen des Feten als Spiegel autonomer Aktivität an. Darüber hinaus geben die Fruchtwassermenge und die Harnblasenfüllung einen Hinweis auf autonom regulierte Körperfunktionen und natürlich die Einschätzung der Kreislauffunktion mittels dopplersonographischer Parameter des vaskulären Status.

Dabei wird der Fetus nicht unter experimentellen Bedingungen angetroffen, sondern es kann nur aus den charakteristischen Verhaltensvariablen auf den ‚autonomen Status‘ zurück geschlossen werden.

In ihren grundlegenden Arbeiten führten Nijhuis et al. am Beginn der achtziger Jahre Langzeitbeobachtungen menschlicher Feten mittels ultraschallbasierter Methoden durch. Dabei konnten sie feststellen, dass sich eine zunehmende zeitliche Koinzidenz der Parameter **Herzfrequenzmuster**, **Körperbewegungen** und **Augenbewegungen** entwickelt, die zu 4 typischen Mustern führt, welche fortan als fetale Aktivitätszustände 1F–4F (auch als ‚states‘) bezeichnet und klassifiziert wurden. Die Koinzidenzen sind nicht absolut und der prozentuale Zeitanteil sowohl der einzelnen Aktivitätszustände als auch des Maßes an Koinzidenz der Parameter abhängig vom Gestationsalter (Nijhuis et al., 1982). Die Ergebnisse wurden in vergleichbarer Form von anderen Autoren reproduziert (Pillai und James, 1990a, b; DiPietro et al., 1996): Der prozentuale Zeitanteil der Koinzidenz der Variablen steigt von 32 bis 38 SSW für 1F von 10-15 % auf etwa 25-30 %, der Anteil von 2F von etwa 45 % auf 55-60 %, während die Phasen fehlender ‚state‘ – Koinzidenz von 40 % bei 32 SSW auf deutlich weniger als 20 % zurückgehen (Swartjes et al., 1990, DiPietro et al., 1996). DiPietro et al. gehen sogar davon aus, dass jenseits von 36 SSW die Konkordanz der Aktivitätszustände bei 90 % liegt.

Ebenso sind die Übergänge zwischen den einzelnen ‚states‘ im Hinblick auf die einzelnen Variablen charakteristisch: Im Übergang von 1F zu 2F ändert sich typischerweise das Herzfrequenzmuster zuerst, während es die letzte der Variablen ist, die den Übergang von 2F zu 1F anzeigt (Nijhuis et al., 1998).

Die charakteristischen Herzfrequenzmuster zeigen eine große interindividuelle Schwankung auf, es finden sich jedoch gruppenübergreifende Merkmale, die sich sowohl visuell als auch semiquantitativ mittels computerisierter CTG–Auswertung (cCTG) darstellen lassen (Visser et al., 1993): Die **Herzfrequenzvariation** im cCTG ist während fetaler 2F – Phasen signifikant höher und das Herzfrequenzmuster B (Nijhuis et al., 1982) ist darüber hinaus gekennzeichnet durch ein häufigeres Auftreten von **Herzfrequenzakzelerationen** (AC) (Visser et al., 1993; Pillai und James, 1990a; Swartjes et al., 1992). Akzelerationen der Herzfrequenz sind in Terminnähe streng mit Körperbewegungen assoziiert (Gnirs und Schneider, 1994; Groß et al., 1988), 85 % aller Akzelerationen treten in Zusammenhang mit Bewegungen des Feten auf und Bewegungen sind in bis zu 92 % mit Akzelerationen der Herzfrequenz verbunden (Gangnon, 1992). Die Bewegungsmuster der Feten reifen, die Dauer der Bewegungen nimmt

zu, während ihre Gesamtzahl mit steigendem GA sowohl während fetaler Ruhe – als auch Aktivitätsphasen je Stunde abnimmt (Tenhof et al., 2002).

Tatsächlich können Wechsel zwischen fetalen Ruhe – und Aktivitätsphasen bereits mit Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte (Swartjes et al., 1990) beobachtet werden, Pillai&James beschreiben eine Zunahme dieser Ruhe – Aktivitätszyklen ab 23 SSW (Pillai und James, 1990).

**Atemexkursionen** des fetalen Thorax, kindliche **Schluck – und Mundbewegungen** und das fetale **Miktionsverhalten** sind Konkominanten der fetalen Aktivitätszustände (Nijhuis et al., 1986). Fetale **Mundbewegungen** finden sich ausschließlich während fetaler 1F – Phasen in höheren Gestationsaltern (Pillai und James, 1990b, Nijhuis et al., 1986).

Thorakale **Atemexkursionen** treten in den letzten 10 Wochen der Schwangerschaft sowohl während 1F als auch 2F Phasen auf, sie sind während fetaler 1F Phasen regelmäßiger, häufiger sind Episoden fetaler Thoraxexkursionen jedoch während 2F (Nihuis et al., 1986, Mulder et al., 1994). Sowohl Dawes et al. 1981, Groome et al. 1994 und Ferrazzi et al. 1989 unter Benutzung des fetalen EKG und simultanen Ultraschalls als auch Wakai et al. 1983 im fMCG beschreiben bei der Frequenzanalyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität das Auftreten eines charakteristischen Maximums zwischen 0,6 und 1 Hz in Zusammenhang mit Episoden fetaler thorakaler Atemexkursionen als Ausdruck der fetalen **Respiratorischen Sinusarrhythmie** (Ferrazzi et al., 1989; Wakai et al., 1993). Erst kürzlich konnten Gustafson et al. in der fMCG die Assoziation zwischen dem charakteristischen Maximum im Frequenzspektrum der fHR und sinusoidalen Veränderungen des fetalen diaphragmalen Myomagnetogram nachweisen (Gustafson et al., 2011, 2012).

Während generalisierte Körperbewegungen unabhängig von mütterlichen Mahlzeiten ist, zeigte sich für das Auftreten thorakaler Exkursionen eine Assoziation mit dem Abstand zur letzten mütterlichen Mahlzeit, so, dass ein externer Stimulus in Form des mütterlichen Blutglucosespiegels angenommen wird (Mulder et al., 1994; Gagnon, 1992). Darüber hinaus finden sich generell diurnale Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit der fetalen Aktivitätszustände mit einem typischerweise gehäufteren Auftreten fetaler Aktivität (4F) in den Abend – und Nachtstunden (Visser et al., 1993) und einer Abnahme der Herzfrequenz und Zunahme der Herzfrequenzvariation im Verlauf des Tages. Parität der Mutter (vanVliet et al., 1985) und Geschlecht des Kindes (Robles de Medina et al., 2003) haben auf die Ausprägung fetaler Verhaltenszustände keinen Einfluss.

Bei der Betrachtung der fetalen **Urinproduktion** zeigt sich eine ‚state‘ – Abhängigkeit der Blasenfüllung, die darauf zurückgeführt werden kann, dass Feten die Harnblase

typischerweise beim Übergang vom 1F in den 2F Zustand entleeren (Stigter et al., 1998, 2011; Visser et al., 1981).

Die fetalen Aktivitätszustände 1F und 2F gehen mit Unterschieden in den Pulsatilitätsindizes (pulsatility index – PI) verschiedener Gefäßgebiete einher. Während der PI in der Arteria umbilicalis unverändert bleibt (Mulders et al., 1986), fallen die PI in der Aorta descendens, den Aa. renales und den intracerebralen Arterien während des 2F ‚states‘ signifikant ab (Wladimiroff, 1994). Daneben zeigt eine Zunahme der Spitzenströmungsgeschwindigkeiten im Ductus venosus eine Redirektion des venösen Rückstromes zum Herzen über das Foramen ovale zum linken Herzen (Wladimiroff, 1994). Das linksventrikuläre cardiale ‚output‘ steigt während fetaler 2F – Phasen auf Kosten des rechtsventrikulären ‚outputs‘ (Rizzo et al., 1990). Darüber hinaus ist der PI der Aorta descendens negativ abhängig von der fetalen Herzfrequenz, wobei das Einsetzen der folgenden Pulswelle vor Erreichen des enddiastolischen Minimalflusses bei höheren Herzfrequenzen hierbei eine entscheidende Rolle spielen kann (Wladimiroff, 1994).

Somit weisen non – invasiv gewonnene Erkenntnisse beim menschlichen Fetus auf ein unterschiedliches Maß autonomer Aktivität während der verschiedenen fetalen Aktivitätszustände hin.

Tierexperimentelle Daten bei instrumentierten Schaffeten stützen diese These, da sie ermöglichen die direkte Verbindung zwischen corticaler Aktivität und autonomer Funktion herzustellen. Dabei zeigt sich, dass ‚high – voltage‘ Aktivität des Cortex als Korrelat aktiven Schlafes mit einer Steigerung der fetalen Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität einhergeht, die durch sympathische Blockade mit Propranolol verhindert werden konnten (Davidson et al., 1992; Zhu und Szeto, 1987). Epinephrin und Norepinephrin Spiegel im fetalen Serum waren zu dieser Zeit erhöht (Reid et al., 1990). Das Variabilitätsspektrum der fetalen Herzfrequenz vermochte zwischen den verschiedenen fetalen Aktivitätszuständen zu unterscheiden. Es fanden sich darüber hinaus Unterschiede in Abhängigkeit vom Auftreten vagal vermittelter fetaler Atemaktivität (Davidson et al., 1992) unabhängig vom Vorliegen des corticalen Aktivitätszustandes.

Alle diese Befunde weisen darauf hin, dass die höhere Aktivität des Feten während aktiver Zustände mit einer Zunahme der sympathischen Aktivität einhergeht. Respiratorische Sinusarrhythmie in Zusammenhang mit fetalen Thoraxexkursionen ist nicht gänzlich unabhängig vom fetalen Aktivitätszustand, spiegelt sich jedoch auf anderer Ebene als vagal vermittelte Veränderung im Spektrum der Herzfrequenz wider.

### **6.1.3. Wachstumsbedingte Dynamik der Herzfunktion**

Während des III. Schwangerschaftstrimesters nimmt das Gewicht des Feten nahezu linear zu (Kiserud und Johnson, 2009). Da das Herzzeitvolumen je Kilogramm Körpergewicht mit 500 – 550 ml/kg über den Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte in etwa konstant bleibt (deVore, 2005) muss auch das absolute Herzzeitvolumen im Verlauf des III. Trimenons einen nahezu linearen Anstieg nehmen. Das linksventrikuläre Herzzeitvolumen steigt von im Mittel ca. 350 ml/min bei 30 SSW auf knapp unter 1000 ml/min am Termin. Während die Variationsbreite bei 30 SSW zwischen einem minimalen Herzzeitvolumen von 250 bis maximal etwa 450 ml/min liegt, erreicht sie Werte von minimal 700 ml/min bis maximal 1300 ml/min am Termin (alle Werte ca. – Angaben nach deVore, 2005). Mit dieser Zunahme der Variationsbreite bei gleichzeitigem Wachstum einher geht eine Abflachung der ‚Wachstumskurve‘ der enddiastolischen Ventrikelweite. Die Abflachung ist für den linken Ventrikel ausgeprägter als den rechten Ventrikel.

Mit zunehmender Größe und Reife erhält der Fetus neben der Herzfrequenz als Regulationsparameter des Herzzeitvolumens ( $\text{Herzzeitvolumen} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Herzschlagvolumen}$ ) die Möglichkeit das singuläre Schlagvolumen zu variieren, um die Herzleistung dem aktuellen Bedarf anzupassen.

Unmittelbarer Ausdruck dessen ist der mit steigendem Gestationsalter zu beobachtende Abfall der mittleren Herzfrequenz (van Leeuwen et al., 1999, Hoyer et al., 2009, Visser et al., 1993) und die Zunahme an Herzfrequenzvariation (Visser et al., 1993, Pillai und James, 1990a).

### **6.1.4. Entwicklung typischer Herzfrequenzmuster**

Wie schon bei anderen Autoren in der Vergangenheit finden sich in unserem Untersuchungsgut gesunder, klinisch unauffälliger Feten (Studienansätze 1-3) die typischen Reifungscharakteristika der fetalen Herzfrequenzmuster.

Die mittlere Herzfrequenz fällt signifikant mit dem GA ab und unterscheidet sich nicht zwischen ruhigen und aktiven Phasen (syn. fHRP I und fHRP, II, die zur methodischen Abgrenzung so bezeichnet wurden, und nach visueller Einschätzung den Herzfrequenzmustern A und B nach Nijhus entsprechen) (Nijhuis et al., 1982, siehe Abschnitt 4.3.).

Das Schwangerschaftssegment vor 30 SSW ist gekennzeichnet durch Herzfrequenzmuster, in denen kurze, sporadische Herzfrequenzdecelerationen (DC) von 10 – 20 sec auftreten (Studienansatz 3a) (Swartjes et al., 1992). Diese Herzfrequenzabfälle, die im fMCG bereits um die 20 SSW beschrieben sind (van Leeuwen et al., 1999), werden verursacht durch kurze

Phasen einer Sinusbradykardie. Eine Trennung der Häufigkeit nach fHRP wurde aufgrund des implizierten methodischen Bias nicht durchgeführt. Swartjes et al. beschreiben eine höhere Inzidenz von kurzzeitigen DC während des fetalen 2F – ‚states‘ bei 32 SSW.

Akzelerationen der Herzfrequenz wurden in unserem Untersuchungsgut überlappend in dem Gestationsalter (25–28 SSW) nachweisbar, in dem Dezelerationen aus den Herzfrequenzmustern verschwanden. Im unselektierten Untersuchungsgut ohne Vorklassifizierung der fHRP findet sich in Terminnähe eine zu erwartende Anzahl von 3–8 AC in den durchgeführten dreißigminütigen Herzfrequenzaufzeichnungen mittels fMCG (Dawes et al., 1992).

### **6.1.5. Charakterisierung der verschiedenen fHRP mittels fHRV**

#### **6.1.5.1. Ruhige Herzfrequenzmuster – fHRP I**

Das **fHRP I** ist gekennzeichnet durch die geringste lineare fHRV in allen Parametern. Die Komplexität über einen Zeithorizont von 1-2 s (KLE\_Mean, PE\_Mean) ist während dieser fHRP am höchsten und nimmt auch mit zunehmendem Gestationsalter nicht ab, während die längerfristige Vorhersagbarkeit der Herzfrequenzmuster (KLE\_fLF) im selben Maß wie bei aktiveren Mustern zunimmt.

Profunde Unterschiede in der Lesart der Befunde ergeben sich mit Verlängerung des Überwachungszeitraumes. Abnehmende SDNN/RMSSD Ratio und mHR mit dem GA weisen in kurzen Zeitreihen auf eine plausible Zunahme parasymphischer Aktivität mit steigendem GA hin (Ohta et al., 1999; Zhuravlev et al., 2002). Einhergehend damit findet sich eine stärkere Abhängigkeit der SDNN/RMSSD Ratio von der RMSSD als der SDNN in der zweiten Hälfte des III. Trimesters. Während kurzer Zeitreihen repräsentiert die mHR in fHRP I im Wesentlichen die basale fetale Herzfrequenz, die mit steigendem GA abfällt (Pillai and James, 1990a). Dabei finden sich in den einzelnen Gestationsaltergruppen keine signifikanten Unterschiede zu fHRP II. Ebenso werden bei ausschließlicher Betrachtung kurzer Zeitreihen die vorbeschriebenen Anstiege der fHRV Parameter mit zunehmendem GA nicht im selben Maße reproduziert (van Leeuwen et al., 1999).

Der Abfall der SDNN/RMSSD Ratio ist vor 32 SSW stärker ausgeprägt als später in der Schwangerschaft. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der beobachteten Zunahme kurzzeitiger Variabilität im ersten Reifungsintervall der Longitudinalstudie (Studienansatz 3b). der Übergang vom II. in das II. Trimester ist somit durch eine zunächst verstärkte Reifung der parasymphischen Modulation gekennzeichnet.

Bei Betrachtung längerer Zeitreihen findet sich mit Ausnahme eines geringen Anstieges der Gesamtvariabilität keine Zunahme der fHRV während ruhiger fHRP I. fHRP I tragen somit nur marginal zur insgesamt beobachteten gestationsalterabhängigen Zunahme der fHRV bei. Die Klassifizierung der aufgezeichneten Herzfrequenzmuster erklärt zu einem wesentlichen Teil die Diversifikation der Werte der fHRV in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (Ohta et al., 1999, van Leeuwen et al., 1999).

#### **6.1.5.2 Aktive Herzfrequenzmuster – fHRP II**

Das **fHRP II** geht mit einer konsistent höheren Gesamt – und Kurzzeitvariabilität sowohl in der Zeit – als auch der Frequenzdomäne der fHRV einher. fHRV vermag fHRP I von fHRP II zu trennen. Die linearen fHRV Parameter steigen alle mit zunehmendem Gestationsalter an. Das Charakteristikum des fHRP II sind Akzelerationen der fetalen Herzfrequenz (Visser et al., 1993, Dawes et al., 1981). Ihr Auftreten ist der Schlüssel zum Verständnis der Unterschiede zwischen fHRP I und fHRP II bei der Analyse kurzer Zeitreihen. Die Auswahl kurzer, akzelerativer Herzschlagfolgen führt zu einer Abweichung der mittleren von der basalen Herzfrequenz. Dadurch ist der fehlende Nachweis des Abfalls der mHR mit dem GA erklärbar, ebenso die Dominanz der SDNN/RMSSD Ratio durch die SDNN und die stärkere Korrelation zwischen SDNN und RMSSD (Schneider et al., 2009; van Leeuwen et al., 2007). Während aktiver fHRP II ist die kurzfristige Vorhersagbarkeit der Herzschlagzeitreihen erhöht (KLE\_1res, AIF\_NN, KLE\_Mean, PE\_Mean) und steigt signifikant mit dem GA an. Zunahme sympathischer Aktivität führt somit zu einer Regularisierung des Herzschlages. Dagegen findet sich über längere Zeithorizonte eine Komplexitätszunahme (KLE\_fLF) in Analogie zu den Ergebnissen bei fHRP I, die betont im ersten Reifungsintervall der Longitudinalstudie (Studienansatz 3b) auftritt.

#### **6.1.5.3. Abhängigkeit der fHRV von der mittleren Herzfrequenz**

Die mittlere Herzfrequenz ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Ausprägung der fHRV (Visser et al., 1993, Lange et al., 2005). Mit abnehmender mHR nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Variation des Schlagzeitpunktes des nächsten Herzschlages zu und umgekehrt (Lange et al., 2005). Während ruhiger Herzfrequenzmuster sind Gesamt – und Kurzzeitvariabilitätsparameter in gleichem Maße betroffen, was sich in einer von der mHR unabhängigen SDNN/RMSSD Ratio äußert. Umgekehrt führt die sympathische Aktivierung während aktiver fHRP II zu einem Verschwinden der Abhängigkeit der SDNN von der mHR

jenseits von 32 SSW und einer positiven Korrelation zwischen mHR und SDNN/RMSSD Ratio (Schneider et al., 2009)

#### **6.1.5.4. Muster aktiven fetalen Wachseins – fHRP III**

Herzfrequenzmuster, auf die die visuellen Kriterien des aktiven Wachseins (eines fHRP III) zutreffen, traten im Untersuchungsgut wesentlich seltener auf, als die beiden vorgenannten. Die hier beschriebene charakteristische Kombination der fHRV Parameter der fHRP III ließ sich daher erst in Terminnähe finden.

Im Vergleich zu Phasen der fetalen Ruhe (fHRP I) und des ‚aktiven Schlafes‘ (fHRP II) ist während der Phasen aktiven Wachseins (fHRP III) die mHR des Feten als Ausdruck höchster sympathischer Aktivierung signifikant erhöht (Nijhuis et al., 1982; Pillai und James, 1990; Schneider et al., 2008). Damit geht eine höhere SDNN einher als während der Phasen des fHRP II, jedoch ist die RMSSD als Maß der Kurzzeitvariabilität im Vergleich zu den fHRP II signifikant vermindert. Dies führt zu einer weiteren Verschiebung der sympatho – vagalen Balance zugunsten des Sympathikus. Damit einher geht die schon während fHRP II gefundene und in diesem Fall weiter gesteigerte Vorhersagbarkeit der Herzschlagzeitreihe über kurze Zeithorizonte als Ausdruck einer sympathikusbedingten Regularisierung des Herzschlages.

#### **6.1.6. Ausdruck der Entwicklung respiratorischer Sinusarrhythmie in der fHRV**

Thorakale Atemexkursionen des Feten haben eine höhere Frequenz, als Atembewegungen im späteren Leben (Groome et al., 1994). Sie sind bei Anwendung des klassischen Spektrums des HF Bandes Erwachsener zur fHRV Analyse nicht repräsentiert (Task Force, 1996), daher ist die Anwendung der klassischen Frequenzbänder und die Bestimmung der LF/HF Ratio jenseits 32 SSW nicht geeignet (Schneider et al., 2009). Die Repräsentation fetaler respiratorischer Sinusarrhythmie (RSA) ist zwischen 0,6 und 1 Hz und mit zunehmendem Gestationsalter zu erwarten. Repräsentationen der vagal vermittelten RSA sollten somit bei Betrachtung der fHRV im fHF Band und der Komplexitätsparameter mit einem Vorhersagehorizont im fHF Band erwartet werden (David et al., 2007, Hoyer et al. 2012).

Wie erwartet findet sich ein Anstieg im fHF Band mit dem GA bei Betrachtung entsprechend langer Herzzeitreihen (30 Minuten in Studienansatz 3a und 3b). Kürzere Zeitreihen enthalten keine ausreichende Repräsentation fetaler RSA um den signifikanten Anstieg zu dokumentieren. Darüber hinaus findet sich übereinstimmend in der Querschnitts- und Längsschnittstudie ein Abfall der Komplexität der Herzzeitreihen im Vorhersagehorizont des



fHF-Bandes, die Längsschnittstudie lässt die Betonung dieses Komplexitätsabfalles im letzten Reifungsintervall erkennen. Das häufigere Antreffen fetaler Thoraxexkursionen während fetaler Aktivitätsphasen (Aktivitätszustand 2F) erklärt, dass die Repräsentation der RSA vorwiegend während der fHRP II nachweisbar ist.

#### **6.1.7. Eigenregulation des fetalen Herzen und fHRV**

Die in Abschnitt 6.1.3. beschriebenen Aspekte legen nahe, dass sich die überproportionale Zunahme der fetalen Regulationsfähigkeit über das singuläre Schlagvolumen in den Ergebnissen der fHRV niederschlägt. Wie ausgeführt, werden die fHRP II und fHRP III über eine mit dem Gestationsalter zunehmende bzw. im Falle des fHRP III jenseits der 35 SSW auftretende sympathisch bedingte Regularisierung der Herzschlagreihe gekennzeichnet. Somit sind fHRP I am ehesten geeignet, Entwicklungen der cardialen Eigenregulation des Feten aufzuzeigen. Zu erwarten wäre eine Abnahme der Vorhersagbarkeit des nächstfolgenden Herzschlages, da im Sinne des Frank–Starling–Mechanismus eine unmittelbare Beeinflussung des nächsten Herzschlagintervalls erwartet werden kann, die sich zu einem gewissen Grad der Kontrolle des ANS entzieht. Dieser Effekt findet sich übereinstimmend im Parameter AIF\_NN in den Studienansätzen 3a und 3b: Während ruhiger fHRP I fällt der autonome Informationsfluss über das NN–Vorhersageintervall mit steigendem Gestationsalter signifikant ab (Hoyer et al., 2009). Im letzten Reifungsintervall kommt es zu einem ebensolchen Abfall des AIF\_NN bei aktivitätsunabhängiger Betrachtung der dreißigminütigen Aufzeichnungsintervalle, der bei Beschränkung auf zehnminütige fHRP II verschwindet.

#### **6.1.8. Entwicklung der sympathovagalen Balance in der zweiten Schwangerschaftshälfte**

Die Ergebnisse der Untersuchungen im Normalkollektiv zeigen, dass während fetaler Phasen ruhigen und aktiven Schlafes, die insgesamt bis zu 85 % der Zustandsrepräsentation des gesunden Feten in utero ausmachen ein unterschiedliches Maß an sympathischer Aktivierung nicht mit einer parasympathischen Deaktivierung einhergeht, sondern, eine Zunahme der parasympathischen Modulation mit sich bringt. Insofern bestätigen sich früher gemachte Beobachtungen bei Erwachsenen, dass die Kurzzeitvariabilität der Herzfrequenz weniger den parasympathischen Tonus insgesamt, sondern vielmehr den Charakter der parasympathischen Modulation der Herzfrequenz widerspiegeln (Challapalli et al., 1990). Es zeigt sich in diesen Fällen, dass die vagale Komponente mehr zu modulieren hat, wenn der Sympathikus aktiver wird. Von den untersuchten Maßen der sympathovagalen Balance eignet sich bei Betrachtung

kurzer Zeitreihen die SDNN/RMSSD Ratio, bei Betrachtung längerer Zeitreihen (5 Minuten und mehr) die fLF/fHF Ratio, wenn auch weiterhin bedingt, so doch noch am besten.

Hiervon grenzt sich das Herzfrequenzmuster des fetalen Wachseins ab, das für etwa 10 % der Zeit bei Feten in Terminnähe vorliegt. Die hier noch verstärkte Sympathikusaktivierung schlägt sich in einer signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz nieder, selektiv die Kurzzeitvariabilität ist im Vergleich zum fHRP II supprimiert. Dies spricht dafür, dass während der fHRP III die Grenze sympathischer Aktivierung überschritten wird, der die vagale Modulation durch entsprechende Zunahme noch zu begegnen vermag.

Die Reifung des autonomen Nervensystems ist kein linearer Prozess. Die parasympathische Modulationsfähigkeit reift am Übergang vom II. zum III. Trimester und geht der Zunahme des sympathischen Einflusses während aktiver Herzfrequenzmuster voraus. Parallel hierzu steigt wahrscheinlich aufgrund der zunehmenden Wirkung von Regelkreisen mit längerer Periode die Komplexität der Zeitreihe an (Hoyer et al., 2011, 2012). Im Intervall zwischen 28-31 und 31-35 SSW fanden sich keine signifikanten Entwicklungssprünge. Die Ursache hierfür lässt sich aufgrund der für diese Aussage immer noch nicht ausreichende Datenmenge nicht abgrenzen: Denkbar sind eine tatsächlich transiente Phase in der Entwicklung ohne signifikante Unterschiede, eine ungünstige Auswahl der Gruppengrenzen oder aber die intraindividuell unterschiedliche Dynamik der Reifung, die im Untersuchungskollektiv zu einer zu großen Streuung der Werte führt, bei Erweiterung der Fallzahlen dann verschiedene Entitäten von ‚Früh – und Spätreifern‘ abgrenzbar werden ließe.

Jenseits dieser Phase ist im Trend eine weitere Phase verstärkter Reifung sowohl der sympathischen Aktivierung als auch der parasympathischen Modulation nachweisbar, die zum Ende der Schwangerschaft hin begleitet wird von der betont im fHRP II auftretenden vagalen Komponente der RSA und der betont im fHRP I auftretenden Zunahme cardialer Eigenregulation der konsekutiven Herzauswurfraction.

## **6.2. Einfluss der intrauterinen Steroidexposition auf die autonome Regulation**

Ziel der Studie war zu untersuchen, inwieweit die intrauterine Exposition zu synthetischen Steroiden, wie sie klinisch häufig zur fetalen Lungenreifeinduktion angewendet wird, zu einer Veränderung der autonomen Herzfrequenzregulation führt.

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen 29 und 34 SSW die sympathische Regulationsfähigkeit des Feten durch die Gabe synthetischer Steroide akut unterdrückt wird. Etwa eine Woche nach Gabe ist in dieser Gruppe isoliert während ruhiger Herzfrequenzmuster eine selektive Suppression der Kurzzeitvariabilität nachweisbar.

Im Gestationsalter vor 29 SSW zeigt sich hingegen etwa 1 Woche nach der Exposition eine signifikante Suppression der fetalen Herzfrequenzvariabilität, die beide Schenkel des ANS betrifft. Die Suppression ist speziell während aktiver Phasen der Feten und maximal bis 7 Tage nach Exposition nachweisbar.

### **6.2.1. Akute Wirkung von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzregulation**

Die Ergebnisse weisen auf einen direkten Effekt synthetischer Steroide auf den sympathischen Schenkel der autonomen Herzfrequenzkontrolle hin. Die Fähigkeit zur neurovegetativen Regulation erscheint akut unterdrückt. Die Erhöhung der Komplexität, die sich in einer reduzierten Kullback–Leibler–Entropie ausdrückt, zeigt eine Verminderung systemisch–autonomer Herzfrequenzmodulation und einen entsprechend höheren Anteil unvorhersagbar zufälligen Rauschens an.

Die Untersuchung der akuten Effekte musste aus methodisch–logistischen Gründen auf das Gestationsalter zwischen 29 und 34 SSW beschränkt bleiben. In dieser Gestationsperiode kann ein akuter Effekt der Betamethasongaben an die Mutter auf die fetale Herzfrequenzregulation erwartet werden (Mulder et al., 2004). Die beschriebenen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den beobachteten vegetativen Effekten der Betamethasongaben auf Körperbewegungen und Aktivität sowie die Herzfrequenzvariation im CTG. Diese Effekte zeigen ihr Maximum zwischen 42 und 48 h nach der ersten Injektion. Insofern darf man erwarten, dass zum hier untersuchten Zeitpunkt von 26–30 h nach der ersten Injektion die beobachtete Wirkung ihr Maximum noch gar nicht entfaltet hat (Mulder et al., 2004; Koenen et al., 2005, Lunshof et al., 2005). Die akuten Nebenwirkungen der Steroidbehandlung müssen berücksichtigt werden, damit sie nicht fälschlicherweise als Zeichen fetaler Gefährdung gedeutet werden (Rotmensch et al., 2005).

Lunshof et al. und Rotmensch et al. berichten einen initialen Anstieg fetaler Akzelerationen in etwa 12 h nach der ersten der beiden Injektionen, die üblicherweise einen kompletten Kurs

der Steroidgabe umfassen (Lunshof et al., 2005; Rotmensch et al., 2005). Im Verlauf der dann folgenden 48 h kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Akzelerationen. Bei den hier analysierten kurzen Herzzeitreihen wurden explizit ruhige Herzfrequenzmuster ausgewählt, so, dass die Häufigkeit von Akzelerationen nicht untersucht werden kann. Fetale AC der Herzfrequenz stellen jedoch ein weiteres Merkmal erhöhter Sympathikusaktivität dar, so, dass diese früher gemachte Beobachtung die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse stützt.

Während Rotmensch et al. einen Anstieg der basalen Herzfrequenz beobachteten, beschreiben Mulder et al. den identischen Abfall der Herzrate, der auch in unserer Studie zu verzeichnen war. Diese Diskrepanz erklärt sich möglicherweise über Unterschiede im Gestationsalter der untersuchten Feten oder aber dadurch, dass die während kurzer Zeitreihen aus ruhigen Herzfrequenzmustern bestimmte mHR der basalen Herzrate längerfristiger CTG – Überwachungen nicht vergleichbar ist.

Während akzelerativer Herzfrequenzmuster bei gesunden Feten zeigte sich die mHR positiv zur SDNN und zur SDNN/RMSSD Ratio korreliert (Schneider et al., 2009, Studienansatz 2). In den hier untersuchten kurzen Zeitreihen könnte eine Reduktion der Anzahl der AC die Parameter in gegensätzlicher Weise beeinflusst haben. All diese Beobachtungen befinden sich miteinander in Übereinstimmung und stützen das Konzept supprimierter sympathischer Aktivität.

Von den im Rahmen dieser Studie untersuchten 12 Patientinnen kam es letztlich nur bei einer zu einer Frühgeburt vor 34 vollendeten SSW, die Frühgeburtenrate insgesamt lag bei 75 % (Geburt vor 37+0 SSW). Diese ‚outcome‘ – Parameter unterstreichen den Selektions-Bias, der erforderlich war, um die Patientinnen in der genannten Risikosituation von der geburtshilflichen Abteilung zum Biomagnetischen Zentrum zu transportieren. In der Zwischenzeit hat sich die abteilungsinterne Richtlinie zur Anwendung der medikamentösen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt dahingehend geändert, dass zumindest ein Teil der hier untersuchten Frauen für die Behandlung und die nachfolgende Studienteilnahme gar nicht in Frage gekommen wären. Andererseits repräsentiert dieses klinisch relativ stabile Kollektiv Patientinnen ohne chorio – deciduale Inflammation wodurch ein wesentlicher Confounder auszuschließen ist. Allerdings kann eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die in einigen Fällen applizierte Wehenhemmung mit Fenoterol nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen erfolgten alle am Nachmittag, um diurnale Einflüsse zu verringern, eine Kontrolle im Bezug auf die letzte Mahlzeit oder andere Gewohnheiten der Patientinnen erfolgte jedoch nicht. Die stärkste Limitation erfährt die Studie jedoch durch die kleine Studiengruppe. Um kontrollierbare Bedingungen zu erhalten, musste somit eine

Beschränkung auf kurze, ruhige Herzfrequenzmuster und non – parametrische Testung mit einer niedrigen Schwelle statistischer Bestätigung erfolgen.

Es existieren 2 verschiedene Formen des Glucocorticoid – Rezeptors: der sogenannte Mineralocorticoid - Rezeptor (oder Typ I – Rezeptor, MR) und der Glucocorticoid – Rezeptor (GR oder Typ II – Rezeptor) (Groeneweg et al. 2012; Kloet et al., 2008). Während der GR nahezu ubiquitär vorkommt und sich auch im Tiermodell bereits ab Mitte der Schwangerschaft nachweisen lässt, wird der MR nur im Hippocampus und auch erst in der letzten Phase der Schwangerschaft angetroffen (Raquel Mesquita et al., 2009). GC haben eine hohe Affinität zum GR. Der GR wird nach Steroidbindung in den Zellkern transferiert und führt dort zu kurzfristigen non-genomischen und längerfristigen translationsmodulierenden Effekten. Da der GR auch im Hirnstamm nachweisbar ist, ist eine direkte hirnstammvermittelte Ursache der beobachteten BM-Wirkung auf den Feten wahrscheinlicher als ein über periphere Rezeptoren vermittelter Sekundäreffekt. Pu et al. stellten im Tiermodell fest (Rattenmodell), dass eine gleichzeitige Exposition des Gyrus dentatus im Hippocampus mit Corticosteron und dem Betamimetikum Isoprotenerol den noradrenergen Effekt verstärken konnte, eine latente Vorbereitung mit Corticosteron den späteren noradrenergen Effekt in Form einer Langzeit – Potenzierung sog. CA1 – pyramidalen Zellen im Hippocampus, die bei Lernphänomenen eine Rolle spielen, supprimierte (Pu et al. 2007). Die Analogie, zeitliche Abfolge und der Eintritt mit einer zeitlichen Latenz machen einen ähnlichen Effekt auch auf die sympathische Herzfrequenzregulation denkbar.

### **6.2.2. Langzeiteffekte der intrauterinen Steroidexposition**

In den Wochen vor der Geburt kommt es zu einem graduellen Anstieg des Cortisolspiegels im fetalen Blut (Nathanielsz et al., 2003). Der Anstieg des Cortisolspiegels triggert die Ausreifung der thyroidalen Achse als wesentlichen Bestandteil der Thermoregulation, verbessert die Ausreifung der Lungen und führt zur einer Vorbereitung der kardiovaskulären Regulation auf die Notwendigkeiten der peripartualen Anpassung. Mit dem Anstieg des Cortisols kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes, der zu einem wesentlichen Teil auf den Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes zurückzuführen ist (Nathanielsz 2003). Dass die postnatale ‚Stressantwort‘ ein Reifungsmerkmal ist, zeigte sich im Tierversuch daran, dass bei vorzeitiger Entbindung ohne vorherige Steroidexposition diese Stressantwort nahezu ausblieb (Segar et al., 1998). Der steroidinduzierte Blutdruckanstieg und der erhöhte periphere Gefäßwiderstand sind über verschiedene Spezies auch intrauterin nach

Exposition gegenüber Steroiden nachweisbar (Koenen et al., 2002; Schwab et al., 2006; Nathatnielsz et al., 2003; Derks et al., 1997). Dabei ist eine Verschiebung der endothelialen Balance zwischen Endothelin – 1 – Sensitivität (konstriktiv) und NO – vermittelter und nicht – NO – vermittelter Gefäßrelaxation zu beobachten (Molnar et al., 2002, 2003).

Die Reifung der fetalen Stressachse spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Vorbereitung des fetalen Organismus auf das extrauterine Leben und ist darüber hinaus auch an der Regulation der geburtsauslösenden Mechanismen beteiligt (Challis et al., 2000).

Die Exposition des Feten gegenüber synthetischen Steroiden im Rahmen der medikamentösen Lungenreifeinduktion, die tatsächlich nicht eine ausschließliche Lungenreifeinduktion umfasst, stellt einen unphysiologisch starken Reiz dar, der im Tierexperiment als Modell zur Induktion fetaler Programmierungseffekte genutzt wird (Volk et al., 2010). Auch beim menschlichen Feten sind charakteristische Akuteffekte der Betamethasonexposition zu beobachten, die jedoch innerhalb von 5 Tagen reversibel sind (Mulder et al., 2004, Derks et al., 1995; siehe auch Abschnitte 1.7.2. und 6.2.1.). Allerdings findet sich eine Suppression der fetalen HPA – Achse für mindestens 1 Woche (Mulder et al., 2009).

Die Daten zu Langzeitauswirkungen beim Menschen sind bisher inhomogen, da eine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung, Zeitpunkt und Häufigkeit der intrauterinen Exposition und nicht zuletzt dem Zeitpunkt der Geburt besteht: Davis et al. untersuchten Frühgeborene der 33-34 SSW mit und ohne pränatale BM – Exposition bezüglich ihrer Cortisol–Spiegel im Speichel in Ruhe und nach einem standardisierten (klinisch notwendigen) Stressreiz (Davis et al., 2004). Sie fanden im Fall der exponierten Kinder eine abgeschwächte humorale jedoch erhaltende kardiovaskuläre Stressantwort. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Schäffer et al. bei Kindern, die jenseits der 34 SSW geboren wurden und die (in der Studiengruppe) im Mittel 60 Tage zuvor intrauterin BM exponiert waren (Schaeffer et al., 2009). Die Herzfrequenzvariabilität, bestimmt im 24 h – Holter EKG war bei diesen Kindern nicht von denen der Vergleichsgruppe verschieden (Schaeffer et al., 2010). Im Gegensatz hierzu finden Davis et al. eine vom Gestationalter bei Exposition abhängige, verstärkte humorale Stressantwort bei Kindern, die zu einem frühen Zeitpunkt am Übergang vom II. zum III. Trimester GC zur Lungenreifung erhalten hatten (Davis et al., 2011).

In unserem Studienkollektiv bei Nachuntersuchung von Feten im Mittel etwa 1 Woche nach intrauteriner Exposition gegenüber BM zur LRI finden wir einen gestationsalterabhängigen Unterschied zum Normalkollektiv. Bei Feten die zwischen 24 – 29 SSW GC exponiert waren, findet sich eine Verminderung der Gesamt – und Kurzzeitvariabilität. Diese geht mit einer im Trend erhöhten mittleren Herzfrequenz einher. Die Veränderung ist nur bei Betrachtung

aktiver Herzfrequenzmuster nachweisbar. Mulder et al. (2004) beschreiben einen verstärkten Suppressionseffekt akuter BM – Wirkung jenseits von 29 SSW. Diese Akutphase konnte in der o.g. frühen Gruppe nicht untersucht werden. Es finden sich jedoch im Vergleich zum späteren Gestationsalter Hinweise auf eine verlängerte Suppression der humoralen Stressachse, die verhindert, dass bei zentraler Initiation fetaler Aktivität die Herzfrequenzvariabilität im selben Maß ansteigt, wie im Normalkollektiv.

Die Deckung des Mehrbedarfs wird somit über einen im Normalkollektiv so nicht erkennbaren Anstieg der mHR erreicht. Ob die verminderte fHRV Folge der erhöhten mHR ist, oder beiden Phänomenen eine gemeinsame, andere Ursache zugrunde liegt, kann nicht abschließend beurteilt werden. Im Tierexperiment am instrumentierten Schaf wurde eine mit Erhöhung des fetalen Blutdruckes einhergehende diskrete Verminderung der Herzfrequenz nach BM Infusion dokumentiert (Derks et al., 1997). Während fetaler Aktivierung sind GC exponierte Feten vor 29 SSW jedoch innerhalb der ersten Woche nach Exposition auf einen vom Normalkollektiv abweichenden Mechanismus der Kreislaufanpassung angewiesen.

Begleitet wird die Reduktion der fHRV während aktiver Phasen von einer Zunahme des autonomen Informationsflusses während fetaler Ruhephasen im Vergleich zum Normalkollektiv. Somit steht auch während ruhiger Phasen die Herzfrequenzregulation unter einer stärkeren zentralen Kontrolle durch die protrahierte Wirkung der GC auf zentrale Prozesse der Körperregulation (Groeneweg et al., 2012; Kloet et al., 2008; Joels et al., 2009; Matthews, 2001).

Ältere Feten reagieren anders auf die intrauterine GC Exposition. Initial erfolgt die ausgeprägte Reaktion, wie sie von verschiedenen Autoren (Mulder et al., 2004; Koenen et al., 2005; Rotmensch et al., 2005; Lunshof et al., 2005) beschrieben wurde und, wie sie im Ergebnis von Studienansatz 4 als akute Suppression sympathischer Regulationsfähigkeit deutlich wird (siehe Abschnitt 6.2.1.). Im Intervall von etwa 1 Woche ist lediglich die Kurzzeitvariabilität während ruhiger Herzfrequenzmuster vermindert. Ob dieser Effekt länger anhaltend ist, kann aufgrund der kleinen Datenmenge nicht gesichert werden, Schaeffer et al. fanden bei einem Kollektiv von Feten, die im Mittel bei 29+4 SSW GC exponiert waren postnatal nach Geburt jenseits von 34 SSW keine Abweichungen der HRV vom Normalkollektiv (Schaeffer et al., 2010). Hierbei wurde jedoch nicht nach Schlafstadien unterschieden und im Verhältnis sehr lange Datenreihen betrachtet. Da in der Akutphase die Kurzzeitvariabilität nicht verändert war, muss dem hier beobachteten Phänomen eine andere Ursache zugrunde liegen. Eine Abnahme fetaler Atemanstrengungen ist denkbar, angesichts des GA und der ausschließlichen Betrachtung von fHRP I jedoch unwahrscheinlich. Eine

Zunahme sympathischer Aktivität geht im Normalkollektiv zunächst mit einem Anstieg sowohl der Gesamt – als auch der Kurzzeitvariabilität einher. Die Kombination aus Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes, des peripheren Gefäßwiderstandes und die Verschiebung der Barorezeptor – Reflexkurve nicht jedoch deren Ansprechbarkeit, und eine Veränderung der Adrenalin – und Noradrenalin – Spiegel im fetalen Blut, wie sie im Tierversuch beschrieben sind (Fletcher et al., 2002), könnten die geringere Reaktivität der Herzfrequenz erklären.

Daten zu fetalen Parametern jenseits von 5 Tagen nach GC Exposition sind rar und Beobachtungen bei Neugeborenen methodisch zwangsläufig inkonsistent. Zeitpunkt der GC Exposition, Zeitpunkt der Geburt, Zeitpunkt der Untersuchung, Anzahl der Expositionen sind als Einflussfaktoren zu betrachten und schwer zu kontrollieren, die Sensitivität zur mHR und zum Aktivitätszustand erfordert auch methodischerseits den entsprechenden Aufwand. Ob die reduzierte Kurzzeitvariabilität in der Gestationsaltergruppe 29-32 SSW während ruhiger Herzfrequenzmuster daher Ausdruck eines persistierenden Programmierungseffektes ist oder transientes Phänomen einer durch die BM Applikation gestörten Regulation der fHR muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die antenatale Steroidapplikation wird seit mehr als dreißig Jahren als lebensrettende Maßnahme angewandt, wenn es vor 32 – 34 SSW zu einer nicht vermeidbaren Frühgeburt kommt. Langzeitstudien haben im Kindesalter mit den angewandten Methoden keinen klinisch persistierenden negativen Effekt auch mehrmaliger GC Exposition nachweisen können, so, dass der therapeutische Benefit mögliche Risiken für das spätere Leben überwiegt (NIH Consensus, 1994; Crowley, 2002). Unserer Daten stehen jedoch in einer Reihe mit den Ergebnissen, die darauf hinweisen, insbesondere die Rate derjenigen Feten, die aufgrund einer Vermeidung der Frühgeburt nicht von der Therapie mit einer unphysiologisch hohen Dosis synthetischer Stresshormone profitieren, zu reduzieren (Alfirevic et al., 2007).



### **6.3. Autonome Herzfrequenzregulation bei Vorliegen einer IUGR**

#### **6.3.1. Kernaussagen der Studie**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der autonomen Herzfrequenzregulation bei klinisch manifester IUGR auf Abweichungen zum Normalbefund. Es finden sich differente Befunde bei früher und später IUGR. Frühe IUGR geht mit einer verstärkten Beanspruchung des Sympathikus und einer Verminderung der Kurzzeitvariabilität und Gesamtvariabilität der Herzzeitreihe einher. Die Ausprägung der Sympathikusbeanspruchung ist umso ausgeprägter, je schwerer die Störung wiegt. Bei später IUGR bestehen in der fHRV keine signifikanten Unterschiede zwischen Feten mit IUGR mit und ohne Kreislaufzentralisation. Es findet sich bei manifester IUGR jenseits der 32 SSW lediglich eine betonte Verminderung der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Phasen. Dies und die geringere Vorhersagbarkeit des Folgeschlages während fetaler Aktivitätsphasen sprechen dafür, dass die Feten mit eingeschränkter Versorgung regulatorisch einem überhöhten Ressourcenverbrauch durch ‚Luxusphänomene‘ wie Atemexkursionen des Thorax oder sympathisch vermittelter Bewegungsaktivität entgegenwirken.

Die Ergebnisse des Studienansatzes 6b entsprechen in identischer Weise denen von Studienansatz 6a, hier allerdings unter vermeintlich ruhigem fetalen Aktivitätszustand ermittelt. Dies macht deutlich, dass durch die Ausdehnung der Messungen auf 30 Minuten unterschiedliche Herzfrequenzmuster besser zu identifizieren sind. Es muss somit unterstellt werden, dass tatsächlich in Studienansatz 6a nicht ausschließlich ruhige fetale Zustände selektiert wurden, da insgesamt die Reaktivität der fetalen Herzfrequenzmuster, insbesondere bei früher IUGR eingeschränkt ist (Baschat, 2011).

Stellt man die Gesamtkollektive in Studienansatz 6a und 6b jeweils einander gegenüber, so finden sich bei Betrachtung der kurzen Zeitreihen deutlichere Unterschiede zwischen Kontroll- und Studiengruppe. In Studienansatz 6b ist ein Unterschied lediglich in den Parametern fVLF und fVLF/fHF zu sichern. Bei weiterer Aufschlüsselung der Einflussfaktoren wird deutlich, dass der Einfluss von Reifungsalter und fetalem Aktivitätszustand auf die Ergebnisse einen derart großen Einfluss hat, dass im Vergleich der Gesamtkollektive kein stärkerer Unterschied zu Tage tritt. Hinzu kommt der Selektions – Bias zugunsten stabiler fetaler Situationen auch unter den Bedingungen der IUGR, bedingt durch den notwendigen Transport der Schwangeren von der geburtshilflichen Abteilung zum Biomagnetischen Zentrum. Interessanterweise waren die Unterschiede in Studienansatz 6a an kurzen Zeitreihen deutlicher, hier jedoch auch der Anteil an durch ‚Kreislaufzentralisation‘ kompromittierten Feten größer (Schneider et al., 2006).

Die schon mehrfach in der Literatur beobachtete Abnahme der mHR im Schwangerschaftsverlauf (van Leeuwen et al., 2007; Zhuravlev et al., 2002; Pillai und James, 1990), konnte auch in unserer Analyse gezeigt werden. Diese Veränderung bei zunehmender Schwangerschaftswoche zeigt sich in der verhaltensunabhängigen, wie auch in der verhaltensabhängigen Analyse deutlich. Daneben verliert auch in dieser Studie mit Verlängerung des Überwachungsintervalls die SDNN/RMSSD Ratio ihre Aussagekraft.

Während die Beschränkung auf kurze Zeitreihen über das gesamte Gestationsaltersegment eine verminderte sympathische und parasympathische Regulationsfähigkeit anzeigt, kann dies bei Verlängerung des Untersuchungsintervalls nur während der aktiven Verhaltensphasen und betont bei frühen Gestationsaltern aufgezeigt werden. Hier wird ein Bias bei der Auswahl der kurzen Aufzeichnungsabschnitte mit Ausschluss von Akzelerationen deutlich (Schneider et al., 2009). Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der ruhigen Herzfrequenzmuster, so sind auch hier durchgehend niedrigere Werte der fHRV bei IUGR zu verzeichnen, die jedoch im Gruppenvergleich keine Signifikanz erreichen. Dabei spielt vermutlich auch die geringe Gruppenstärke eine Rolle, die erst recht bei Aufschlüsselung ruhiger und aktiver fHRP zum tragen kommt.

Die Ergebnisse zeigen, dass IUGR mit einer verminderten fHRV assoziiert ist. Das unterschiedliche Verhalten der mHR zwischen den beiden fHRP in Studienansatz 6b spricht dafür, dass die fHR selbst als Einflussfaktor dabei eine untergeordnete Rolle spielt, könnte aber auf der anderen Seite auch dazu führen, dass Ergebnisse, die im ruhigen fHRP nicht signifikant sind, in den aktiven fHRP plötzlich signifikant werden.

### **6.3.2. Beurteilung der Herzfrequenz in Zusammenhang mit IUGR**

Prognostisch kann die klinisch manifeste, plazentainsuffizienzbedingte intrauterine Wachstumsrestriktion in die frühe IUGR vor 32 (bis 34 SSW) und die späte IUGR, die klinisch erst jenseits dieses kritischen Meilensteins der intrauterinen Entwicklung manifest wird, unterteilt werden (Baschat, 2011).

Die frühe IUGR ist typischerweise gekennzeichnet durch das Dilemma, bei iatrogen vorzeitiger Entbindung aufgrund der intrauterinen Gefährdung ein erhebliches Risiko frühgeburtsassoziierten Morbidität in Kauf zu nehmen (Walker et al., 2004). Das Schwangerschaftsmonitoring der frühen IUGR folgt dem bereits in Abschnitt 1.7.1.3. beschriebenen Konzept der Überwachung auf prognoseassoziierte Verschlechterung der Dopplerparameter in den verschiedenen Gefäßgebieten (Bilardo et al., 2004). Feten mit früher IUGR zeigen typischerweise eine geringere Variation der fetalen Herzfrequenzmuster im

CTG (Baschat, 2010). Der Einsatz des computerisierten CTG (cCTG) und der ‚short term variation‘ (STV) kommen als Marker azidotischer Veränderungen des Feten mit früher IUGR zum Einsatz und werden als Spätzeichen kurz vor einer zu erwartenden Dekompensation angesehen und dementsprechend als Entbindungskriterium geprüft (Baschat, 2011; Street et al., 1991; Dawes et al., 1992; Snijders et al., 1992; Ribbert et al., 1991). Dabei ist die cCTG der visuellen Beurteilung des Herzfrequenzmusters in der Vorhersagekraft überlegen (Turan et al., 2007).

Im Gegensatz hierzu liegt die Problematik der späten IUGR in der oft nicht erkannten Diagnose, die sich darin äußert, dass späte IUGR für bis zu 50 % der unerwarteten intrauterinen Todesfälle in Terminnähe verantwortlich zeichnet (Baschat, 2011). Die mit später IUGR einhergehenden Veränderungen der Dopplerparameter sind typischerweise nicht so ausgeprägt. Mitunter findet sich ein isolierter Widerstandsverlust der cerebralen Perfusion ohne Pathologie der Nabelschnurdurchblutung und ggf. lediglich eine Verschiebung der sogenannten cerebroplazentaren Ratio (Oros et al., 2011). D’Hooghe fanden bei Feten mit SGA/IUGR, die im Mittel bei 35+5 SSW geboren wurden, einen Verlust an Herzfrequenzakzelerationen und eine verminderte Langzeitvariation (Henson et al., 1984; D’Hooghe und Odendaal, 1991) mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Der plötzliche Reaktivitätsverlust des im bisherigen Schwangerschaftsverlauf unauffälligen Herzfrequenzmusters bei später IUGR wird als Marker der drohenden Dekompensation betrachtet (Baschat, 2010).

Die Beurteilung der Herzfrequenzvariation stellt somit eine erweiterte Möglichkeit der Zustandsbestimmung des Feten dar, deren Bedeutung in der Erkennung der unmittelbaren Gefährdung des durch IUGR kompromittierten Feten liegt (Ribbert et al., 1993; Schiermeister et al., 2004). Im Vergleich der Kontrollen gegenüber den IUGR Feten zeigt sich im Falle von IUGR eine Erhöhung der mittleren fHR (Nijhuis et al., 2000; Snijders et al., 1992, Visser et al., 1990), dies ist streng an ein Absinken der Herzfrequenzvariabilität gebunden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Feten mit einer plazentabedingten Mangelsituation eine deutlich verringerte Variabilität der fHR mit herabgesetzter Oszillation aufweisen, dies ist verbunden mit einem verminderten Auftreten aktiven fetalen Verhaltens (Gagnon et al., 1989, Gagnon et al., 1988, Henson et al., 1984).

Gerstner et al. untersuchten Veränderungen der fetalen Herzfrequenz in unterschiedlichen Schwangerschaftswochen, ohne Bezug auf den fetalen Verhaltenszustand zu nehmen. (Gerstner et al., 2009) Sie kommen zu dem Schluss, dass die Feten in den frühen Schwangerschaftswochen niedrigere Frequenzparameter aufweisen. Vor allem die

sympathisch beeinflussten Parameter VLF und LF (Karin et al., 1993) zeigen signifikante Veränderungen bezogen auf die unterschiedlichen Gestationsalter. Dies kann im Rahmen unserer Studie, wenn auch für die fetalen Frequenzbänder, nur bestätigt werden. Die Parameter SDNN, fVLF und fLF zeigen bei zunehmenden Schwangerschaftsalter ohne Berücksichtigung des Verhaltenszustandes, einen deutlichen Anstieg (Studienansatz 6b). Dies äußert sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Untersuchungsgruppe. Bemerkenswert ist hierbei, dass mit steigendem Gestationsalter die Werteverteilung in der Studiengruppe diejenige der Kontrollgruppe erreicht, was auch im gruppierten Mann – Whitney - U Test deutlich wird. Während somit bei Eintritt der Störung, die zur IUGR führte, in einem frühen Gestationsalter die Gesamtvariabilität der Herzfrequenzregulation signifikant supprimiert ist, unterscheiden sich Feten mit IUGR, bei denen die Störung entweder später eingetreten ist bzw. nicht so ausgeprägt war, dass es zu vorzeitiger Dekompensation kam, nicht mehr von gesunden Kontrollen. Der Reifungsstatus des autonomen Nervensystems zum Zeitpunkt der Manifestation der IUGR oder aber deren Schwere spielen somit eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung von Veränderungen in der Gesamtvariabilität, ausgedrückt in SDNN, fVLF und fLF.

Die Einteilung in 2 Gestationsaltergruppen (<32. SSW, > 32. SSW) zeigt ohne Rücksicht auf das zugrunde liegende fetale Verhalten keine charakteristischen Besonderheiten zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer amerikanischen Arbeitsgruppe aus Little Rock (Govindan et al., 2007), welche für einen Vergleich in der 27. bis 30. SSW eine signifikant erniedrigte SDNN für high-risk Feten [IUGR] darstellten. Weiterhin ergaben sich in der älteren Gruppe von der 31. bis zur 35. SSW signifikant erhöhte RMSSD- Daten für die IUGR- Feten, welche mit einer Vorreifung zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt begründet wurde. Wenn auch die Grundlage dieser Resultate auf differenten Gestationsaltergruppen basieren, können wir diese Ergebnisse in unseren Analysen nicht bestätigen.

In einem weiteren, wiederum verhaltensunabhängigen Vergleich von 11 IUGR - Feten und 19 normotrophen Feten im Gestationsalter zwischen der 34. und 37. SSW zeigte die Arbeitsgruppe um Anastasiadis 2003 (Anastasiadis et al, 2003) eine der Plazentainsuffizienz zugeschriebene, signifikante Erhöhung der Parameter LF und HF. Diese Ergebnisse, wenn auch an deutlich älteren Feten gemessen, können durch unsere Studie nicht gestützt werden. Grund hierfür könnte die Betrachtung unterschiedlicher spektraler Frequenzbänder sein (Hartmann et al., 1997; Schneider et al., 2009). Wie oben geschildert (Abschnitt 6.1.6.) werden die hochfrequenten Anteile der fetalen Herzfrequenzvariabilität im Spektrum jenseits

der Grenze des klassischen HF – Bandes abgebildet. Während das klassische HF – Band (Task Force, 1996) mit dem fLF – Band überlappt ist die fHF Komponente im wesentlichen zwischen 0,6 und 1 Hz in Zusammenhang mit Episoden fetaler thorakaler Atemexkursionen als Ausdruck der fetalen Respiratorischen Sinusarrhythmie (Ferrazzi et al., 1989; Wakai et al., 1993) zu erwarten. Hier findet sich in unserer Studie eine Verminderung in der Gruppe > 32 SSW.

Kikuchi et al. zeigen, dass die fetale Herzfrequenz von wachstumsretardierten Feten zwischen der 31. und 35. SSW signifikant geringere Lyapunov Exponenten und Korrelationsdimensionen über ein  $\tau = 3$  Sekunden aufzeigt, als die einer entsprechenden Vergleichsgruppe auf (Kikuchi et al, 2006). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die fHRV der wachstumsretardierten Feten sich weniger chaotisch und komplex darstellt. Die Studie wurde retrospektiv anhand von CTG Aufzeichnungen durchgeführt, was den Vergleich zu den hier vorgelegten Daten erschwert. Wie erwartet war die Komplexität der Herzzeitreihen bei beeinträchtigten Feten geringer als bei unbeeinträchtigten, wobei nicht nach Gestationsalter oder fHRP unterschieden wurde. Diese Ergebnisse stehen nicht unbedingt im Widerspruch den Ergebnissen dieser Studie, auch, wenn der Komplexitätsverlust der Herzzeitreihen in unserem Studienkollektiv nach 32 SSW nicht mehr nachweisbar war. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Komplexitätsanalyse stark vom gewählten Parameter und betrachteten Vorhersagehorizont abhängig. Feten jenseits von 32 SSW zeigten in unserem Kollektiv keine Einschränkungen der Komplexität über längere Vorhersagehorizonte, im Gegenteil sogar eine Zunahme der Komplexität der unmittelbaren Herzschlagfolge.

In einer aktuellen Studie kommen Damodaram et al. mittels Magnetresonanzzvolumetrie zu dem Ergebnis, dass das Herzvolumen von Feten mit SGA im Vergleich zur Normalgruppe bezogen auf das Gestationsalter signifikant geringer, das Größenverhältnis von Herz zum restlichen Körper jedoch nicht verändert war (Damodaram et al. 2012). Vergleichbar findet sich bei Miyague et al. kein Unterschied im Verhältnis von Herz- zu Throaxgröße, wenn die Vergleichsgruppen auf das fetale Schätzwicht normiert werden (Miyague et al. 1997). Demgegenüber stehen Berichte, nach denen es nicht gelungen ist, eine Assoziation zwischen Herzgröße, Gestationsalter und dem Vorliegen einer IUGR herzustellen (Veille et al. 1993). Bahtiyar et al. konnten zeigen, dass IUGR mit Verschlechterung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion einhergehen, deren Schwere vom Ausmaß der Azidose abhängig sind (Bahtiyar et al. 2008). Ebenso findet sich ein signifikant geringerer Anteil des Herzzeitvolumens, der die Plazenta perfundiert, somit eine Redistribution des Blutvolumens

bei IUGR, die in ähnlicher Weise auch von anderen Autoren beschrieben wird (Rizzo et al. 2008). Mäkikallio et al. fanden eine signifikant schlechtere Prognose der geborenen Kinder, wenn die IUGR mit Zeichen cardialer Insuffizienz einherging, einer der Parameter hier wäre eine Kardiomegalie gemessen an einer zugunsten des Herzens verschobenen Größenrelation zwischen Herzgröße und Thoraxgröße des Feten (Mäkikallio et al. 2008).

### **6.3.3. Autonome Herzfrequenzregulation bei früher IUGR vor 32 SSW**

Bei Betrachtung der IUGR – Feten unter der 32+0 SSW zeigt sich eine erhöhte mHR, eine verminderte Komplexität (fetal\_KLE\_NN und 2-AMIF-Delay-2 erhöht) verbunden mit einer allgemein erniedrigten fHRV, sowohl für die Gesamt- und die Kurzzeitvariabilität. Dies deutet auf einen insgesamt verminderten regulativen Einfluss auf die fHR und eine eingeschränkte Modulationsfähigkeit durch eine erhöhte Sympathikusbeanspruchung der IUGR – Feten hin. Die gefundene Parameterkonstellation unterscheidet sich signifikant von den Herzfrequenzmustern fetaler Aktivität des entsprechenden Reifealters (SDNN und RMSSD höher, mHR geringer, Komplexität höher), ist nicht vergleichbar mit dem physiologisch ausgereiften Herzfrequenzmuster fetalen aktiven Wachseins am Termin (Studienansatz 1: sympathische Trias erhöht, SDNN trotz hoher mHR erhöht, RMSSD vermindert) und zeigt entgegen gesetzte Ergebnisse im Vergleich zum zwischen 29-34 SSW auftretenden Akuteffekt von BM (Studienansatz 4: sympathische Trias vermindert; SDNN vermindert, RMSSD unverändert).

Die fetale Kreislaufzentralisation als kategorialer Ausdruck einer stärkeren Ausprägung der placentaren Insuffizienz geht in Studienansatz 4 insbesondere mit einer im Vergleich zu IUGR ohne Zentralisation nochmals erhöhten mHR einher.

Die placentare Minderfunktion bedingt eine Reihe relevanter zirkulatorischer Adaptationsmechanismen des Feten, die als ursächlich für die gefunden Abweichungen der fHRV vom Normalkollektiv diskutiert werden müssen: Während das gewichtsbezogene Herzminutenvolumen bei Feten mit IUGR sich nicht signifikant von dem des Normalkollektives unterscheidet (Kiserud et al., 2006a), liegt dessen placentarer Anteil hier bei nur knapp über 20 % im Gegensatz zu etwa 32 – 33 % bei den Kontrollen (Kiserud et al., 2006b). Es erfolgt eine Umverteilung des venösen Rückstromes zugunsten des Ductus venosus mit konsekutiv geminderter Perfusion der Leber, geringerem Speicheraufbau und nachlassendem Wachstum des Bauchumfanges als typischerweise erstem klinischem Zeichen der IUGR vor Manifestation fetaler Dopplerauffälligkeiten. In Abhängigkeit von der Schwere der Störung kommt es des Weiteren zu einem Widerstandsrückgang in den Hirngefäßen,

dessen Ausdruck die abfallende cerebroplazentare Ratio ist (Baschat, 2010, 2011; Oros et al., 2011). Während die Nachlast des rechten Ventrikels durch den plazentaren Gefäßwiderstand bestimmt wird, sinkt die Nachlast des linken Ventrikels ab, was zu einer Verschiebung der Anteile beider Ventrikel am Herzminutenvolumen führt (Severi et al., 1999; Rizzo et al., 2008; Baschat, 2010, 2011). Der Fetus ist somit gezwungen, die Herzfunktion daran anzupassen, einen geringeren Anteil angereicherten Blutes im Organismus zu verteilen. Ein weiterer Kompensationsmechanismus ist hier die Steigerung der Herzfrequenz.

Mit weiterem Progress der Erkrankung lässt sich eine zunächst diastolische Funktionsstörung der Ventrikel, beginnend rechts, anhand der E/A Ratio über den atrioventrikulären Klappen und auch im Myokard – Tissue – Doppler nachweisen (Naujoks et al., 2009; Miyake, 2001). Im fortgeschrittenen Stadium der IUGR weisen per Cordozentese nachweisbare Zellabbauprodukte und postmortal gefundene Myokardfaserhypoplasien auf eine Myokardschädigung im Rahmen der IUGR hin, die sich in verminderter ventrikulärer Compliance, geringerer Kontraktilität, einer geringeren Blutströmungsgeschwindigkeit über Pulmonal – und seltener über der Aortenklappe äußern kann (Severi et al., 1999; Crispi et al., 2008; Takahashi et al., 1995).

Im Tierversuch finden sich bei unterschiedlichen Modellen zum Teil widersprüchliche Effekte bezüglich der Ansprechbarkeit des Barorezeptorreflexes. Pulgar et al. finden im Schafmodell mit milder chronischer Hypoxie eine Verschiebung von vagalen zugunsten sympathischer Regulation verbunden mit einem geringeren Ansprechen des Barorezeptors und einem vermehrten Ansprechen des Chemorezeptors auf akute Hypoxiephasen, Ergebnisse, die in Übereinstimmung mit den von uns erhobenen Daten sind (Pulgar et al., 2009). Frasch et al. hingegen beschreiben ein vermehrtes Ansprechen des Barorezeptors bei Feten mit geringerem Gewicht unter normoxischen Bedingungen (Frasch et al., 2007).

#### **6.3.4. Autonome Herzfrequenzregulation bei später IUGR jenseits von 32 SSW**

Jenseits 32 SSW zeigen Studien und Kontrollgruppe in unserem Kollektiv geringere Unterschiede. Dies kommt auch in der in der Gruppe der IUGR gefundenen steileren Regression der fHRV Parameter mit dem GA zum Ausdruck. Plausible Erklärungen sind die weniger ausgeprägte Schwere der Störung und bzw. ein Einsetzen der Störung jenseits des kritischen Entwicklungsalters des ANS und der Überschreitung einer kritischen Herzgröße für die variable Anpassung des Schlagvolumens. Verminderte Kurzzeitvariation während ruhiger Phasen und eine zunehmende Komplexität der unmittelbaren Schlagfolge sprechen für Einsparphänome bei Atemexkursionen und bewegungsassoziierten, sympathikusgetriggerten

Herzfrequenzmustern. Dafür spricht auch, dass sich postnatal bei Neugeborenen mit später, ‚unkomplizierter‘ IUGR (Entbindung jenseits von 34 SSW, Betreuung auf der normalen Säuglingsstation) im 24 – h – Holter EKG und bei der Bestimmung der alpha – Amylase im Speichel nach Stressreiz keine Unterschiede zum Normalkollektiv fanden (Schaeffer et al., 2010)



## **6.4. Methodendiskussion**

### **6.4.1. Die fetale Magnetokardiographie als Methode zur Bestimmung der fHRV**

Die fetale Herzfrequenz (fetal heart rate – fHR) ist die primäre Variable der Kontrolle der Herzfunktion des ungeborenen Kindes. Sie steht unter dem Einfluss des sich entwickelnden autonomen Nervensystems (ANS) und ist die wichtigste Regulationsstrecke des ANS im sich entwickelnden und wachsenden Organismus. Die fHR ist der am leichtesten nicht – invasiv zugängliche funktionelle Parameter des Feten, ihr Monitoring ermöglicht die kontinuierliche Verifizierung der Vitalität, der Gesundheit und des Wohlbefindens des Feten (Miller et al., 1996).

Eingedenk der großen interindividuellen aber auch intraindividuellen Unterschiede fetaler Herzfrequenzmuster, die die semi-quantitative, visuelle Beurteilbarkeit erschweren, ist die numerische Analyse der Herzfrequenzvariation ein nahe liegender Zugang, um physiologische Veränderungen und mit Pathologie assoziierte Abweichungen vom normalerweise Erwarteten quantifizierbar zu machen.

Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der fHR besteht die grundsätzliche Möglichkeit eines dopplergestützten Verfahrens unter Ausnutzung des physikalischen Phänomens der Schallausbreitung und –reflexion im Gewebe und elektrophysiologischer Verfahren, die die Änderungen des elektrischen Feldes im Volumenleiter (Oberflächen EKG) bzw. die Ausbreitung des magnetischen Feldes im Raum (Magnetokardiographie) nutzen (Peters et al., 2001).

Das dopplergestützte Verfahren ist die Basis des computerisierten CTGs (Dawes et al., 1994). Der Vorteil liegt in der gerätetechnisch einfachen Anwendbarkeit, die zu einem großen Pool verfügbarer Daten geführt hat (Pardey et al., 2002). Basis der Analyse des cCTGs ist die Berechnung standardisierter Indizes wie Akzelerationen, Dezelerationen, ‚short term variation‘, ‚long term variation auf der Basis gemittelter Herzfrequenzen über jeweilige Abschnitte von 3,75 Sekunden. Eine höhere zeitliche Auflösung ist durch die physikalischen Eigenschaften des benutzten Signals bedingt und damit notwendiger Autokorrelationsalgorithmen bei der Signalverarbeitung nicht möglich (Pardy et al., 2002; Peters et al., 2001). Das Verfahren ist klinisch validiert, standardisiert und kann zur antepartualen Prognoseeinschätzung genutzt werden (sog. Non – stress Test) (Dawes et al., 1994).

Vergleicht man die Indizes des cCTG mit Ergebnissen der Herzfrequenzvariabilität eines elektrophysiologischen Verfahrens, dann fällt auf, dass das cCTG die eigentliche Variation

der fHR unterschätzt (Swartjes et al., 1992). Der Grund hierfür ist in der geringeren zeitlichen Auflösung des Ausgangssignals zu suchen (Peters et al., 2001, Lewis, 2003).

Untersuchungen zum transabdominalen fECG datieren ähnlich wie zur fMCG bis zu über dreißig Jahre zurück (Kariniemi et al., 1974). Die Gründe, warum sich beide Verfahren bis zum heutigen Zeitpunkt gegenüber der cCTG trotz höherer zeitlicher Auflösung nicht durchsetzen konnten, sind unterschiedlich.

Nachteil der fEKG ist die elektrische Isolierung des Feten durch die Ausbildung der Vernix caseosa zwischen etwa 26 – 34 SSW (Stinstra und Peters, 2002; Wakai et al., 2000; Quinn et al., 1994). Zweiter Aspekt ist die signaltechnische Trennung mütterlicher und fetaler Signale, die bei der genutzten Volumenleitung zwangsläufig überlagert aufgezeichnet werden. Methodische Variationen (Erhöhung der Kanalzahl) gehen zu Lasten der Praktikabilität in der täglichen Routine, erst kürzlich wieder aufgenommene Versuche der Kommerzialisierung fetaler EKG – Systeme (MONICA Healthcare <sup>TM</sup>) müssen einen Vorteil gegenüber den standardisierten Methoden der CTG erst nachweisen (Graatsma et al., 2010).

Die Verbreitung der fMCG wird durch den enormen gerätetechnischen und methodischen Aufwand eingeschränkt. Nur eine kleine Zahl von Zentren in der Welt hält die fetale Magnetokardiographie vor (van Leeuwen et al., 2007). Die logistischen Einschränkungen bei der Rekrutierung, der Transport und Betreuungsaufwand von Patientinnen aus der geburtshilflichen Abteilung zur Untersuchung, das expertengebundene System der Untersuchung und Datenauswertung hat sich in entscheidendem Maß auf die Aussagekraft der Ergebnisse aller hier dargestellten Studien, insbesondere aber der Studienansätze 4, 6a und 6b ausgewirkt. Ohne eine grundlegende Vereinfachung der Anwendbarkeit des fetalen elektrophysiologischen Herzfrequenzmonitorings können dessen unbestreitbare Vorteile gegenüber der CTG nicht zum Tragen kommen.

## **6.4.2. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse als Surrogatmarker der Autonomen Funktion**

### **6.4.2.1. Parameterauswahl der fetalen linearen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

Voruntersuchungen demonstrierten, dass die lineare Analyse der HRV sowohl in der Zeit - als auch in der Frequenzdomäne auf fetale Fragestellungen anwendbar ist (van Leeuwen et al., 1999, 2003; Zhuravlev et al., 2002). Die Ergebnisse werden technisch beeinflusst von der Aufzeichnungsdauer und – qualität (Anteil fehlender Detektionen des QRS – Komplexes). Hierbei erwies sich die fMCG als vergleichbar adäquat, die fHRV antenatal zu untersuchen wie die direkte EKG Ableitung des Feten sub partu über eine Skalpelektrode nach Eröffnung der Fruchtblase (Kariniemi und Hukkinen, 1977).

Abweichungen zu etablierten Verfahren ergeben sich in der hier vorgelegten Arbeit in der Nutzung der Frequenzbänder für die fHRV in der Frequenzdomäne und die Einführung der SDNN/RMSSD Ratio als Maß der sympathovagalen Balance bei Betrachtung kurzer Zeitreihen.

In früheren Untersuchungen wurden primär die klassischen Frequenzbänder der Erwachsenenkardiologie zur Analyse der fetalen fHRV in der Frequenzdomäne angewandt (Hartmann et al., 1997; van Leeuwen et al., 2003; Zhuravlev et al. 2002; Schneider et al., 2009; Task Force, 1996). Die LF/HF ratio wurde als Maß der sympatho – vagalen Balance vorgeschlagen, eine Zunahme mit steigendem GA als Ausdruck der Entwicklung vagaler Einflüsse auf die fHR gewertet (Zhuravlev et al., 2002).

Die Ergebnisse von Studienansatz 2 stehen in Einklang mit den von Hartmann et al. und van Leeuwen et al. gemachten Beobachtungen, dass die klassischen Frequenzbänder in der zweiten Hälfte des III. Trimesters die sympatho – vagalen Relationen der fetalen Herzfrequenzregulation ungenügend widerspiegeln (Hartmann et al., 1997; van Leeuwen et al., 2003; Schneider et al., 2009). Hier wurde gezeigt, dass jenseits von 29 SSW die spektrale Leistung zwischen 0,05 und 0,4 Hz im Vergleich zu früheren Gestationsaltern abnimmt, was sich in erster Linie auf das HF Band (0,15-0,4 Hz) auswirkt. Van Leeuwen et al. bezeichnen die Phase zwischen 29 und 31 SSW daher als eine kritische Phase in der Entwicklung des ANS (van Leeuwen et al., 2003). Im Einklang damit steht die Zunahme der Variabilität zwischen 0,6 und 1 Hz als Ausdruck der sich entwickelnden respiratorischen Sinusarrhythmie des Feten (Wakai et al., 1993).

David et al. postulierten daraufhin nach Auswertung transabdominaler fEKGs von den genannten Standards abweichende Grenzen der fetalen Bänder für die VLF (fVLF), LF (fLF) und HF (fHF) wie sie in den hier vorgestellten Studien ab Studienansatz 3a eingeführt wurden (David et al., 2007). Die Autoren fanden einen Abfall der fVLF/fHF Ratio, nicht jedoch der fLF/fHF Ratio mit dem Gestationsalter.

Die Anwendung der klassischen Frequenzbänder ergab in unseren Daten (Studienansatz 2) nur vor 32 SSW plausible Ergebnisse. Berücksichtigt man die auch in unseren Daten nachweisbaren hohen Korrelationen zwischen den Parametern der Zeit – und der Frequenzdomäne, wird die Einführung der SDNN/RMSSD Ratio vor diesem Hintergrund plausibel. Im Gegensatz zur klassischen LF/HF Ratio blieb die SDNN/RMSSD Ratio bei Betrachtung kurzer Zeitreihen über den gesamten Untersuchungszeitraum plausibel und eignet sich, den Anstieg sympathischer Aktivierung während aktiver Wachphasen des Feten zu demonstrieren (Schneider et al., 2008).

Die fetale Herzfrequenz hat einen signifikanten Einfluss auf die Quantität der fHRV. Lange et al. zeigten die Korrelationen der Herzfrequenz zu allen linearen Parametern der fHRV im Normalkollektiv auf (Lange et al., 2005). Mit abnehmender Zeit zwischen den einzelnen Herzaktionen nimmt auch die Variationsmöglichkeit des folgenden Herzschlages ab und umgekehrt. Diese inverse Beziehung zwischen fHRV und Herzfrequenz ist aufgehoben bei Betrachtung kurzer Zeitreihen während aktiver fetaler Zustände jenseits von 32 SSW bei denen sowohl die mHR als auch die SDNN ansteigen (Schneider et al., 2008, 2009). Die negative Beziehung zwischen fHR und fHRV erklärt jedoch einen Teil der Effekte, wie sie bei IUGR beobachtet wurden. Trotzdem zeigt auch hier die im frühen GA bei IUGR erhöhte SDNN/RMSSD Ratio eine Verschiebung der fHRV zugunsten sympathischer Aktivierung an, die nicht allein durch das Verhalten der mHR zu erklären ist.

#### **6.4.2.2. Parameterauswahl der Komplexitätsanalyse**

Im Rahmen der HRV Analyse wurde bisher verschiedene Komplexitätsmaße eingeführt. Diese basierten initial auf Herzschlagintervallfolgen und wurden um die Analyse von äquidistanten resampleten Herzfrequenzzeitreihen ergänzt (Hoyer et al. 2012; Frank et al., 2006). Weiterhin erwies sich die Betrachtung unterschiedlicher Zeithorizonte zur Unterscheidung der Fluktuationen in verschiedenen Frequenzbereichen (verschiedenen physiologische Regelkreise) als vorteilhaft.

Jedes Komplexitätsmaß und jeder Schätzalgorithmus hat spezielle Eigenschaften.

- Approximierte Entropie, Sample Entropie basierend auf der Kolmogorov-Sinai-Entropie, daraus abgeleitete MultiScaleEntropie,
- Shannon Entropy, Transinformation, generalisierte Transinformation, Transinformation über verschiedene Zeithorizonte, daraus abgeleitete MultiScaleEntropie
- Pattern Entropie, daraus abgeleitete Kullback-Leibler Entropie (KLE)

Entsprechend der unterschiedlichen Berechnungsalgorithmen und unterschiedlicher Robustheit gegen Artefakte besitzt jedes Verfahren andere Vor- und Nachteile, weshalb Kandidaten geeigneter Verfahren anhand der Analyse der Studiendaten evaluiert worden sind. Der autonome Informationsfluss (AIF) beschreibt die Übertragung von Information über einen bestimmten Zeithorizont (Vorhersagehorizont) einer Herzschlagintervall- bzw. Herzfrequenzfolge. Dabei ist die Information, hier berechnet als Shannon Entropie, ein Maß der Information dieser Folge. Der autonome Informationsfluss erfasst die Übertragung dieser Information über Zeithorizonte, die anhand physiologischer Rhythmen, wie den

Herzschlagintervallen selbst oder der Frequenzbändern der durch das autonome Nervensystem vermittelten Rhythmen gewählt wurden. Große AIF Werte kennzeichnen eine gut vorhersagbare Herzschlagfolge hinsichtlich ihres Informationsgehaltes. Der Abfall der AIF über den Vorhersagehorizont ist ein Komplexitätsmaß. In der vorliegenden Arbeit wurde die AIF aus ordinalen Daten (Rangtransformation) berechnet, wodurch die Abhängigkeit der Schätzung von der Signalverteilung und von Ausreißern reduziert wurde.

Der Autonome Informationsfluss über den Vorhersagehorizont von einem Herzschlagintervall (AIF\_NN) ist von der mittleren Herzfrequenz abhängig: Bei zunehmender Herzfrequenz wird das NN Intervall im Mittel kürzer, was einen geringeren AIF Abfall allein dadurch als Komplexität verringernd verursacht. Die AIF über längere Vorhersagehorizonte sind nicht mehr von der mHR abhängig.

Im Gegensatz zum AIF beschreibt die Kullback–Leibler–Entropie (KLE) die Vorhersagbarkeit komplexer Prozesse auf der Grundlage einer Permutation Entropie, die aus ordinalen Mustern (aus dem Größenvergleich) in unserem Fall von 3 aufeinander folgenden zeitverzögerten Herzschlagintervallen oder von 3 Abtastpunkten der äquidistant abgetasteten (resampleten) Herzschlagzeitreihe berechnet wird (Frank et al., 2006). Die Zeitverzögerungswerte (Abtastraster) wurden beginnend von einem Herzschlagintervall bis zur Periode des VLF Bands gewählt.

Wie bei der o.g. traditionellen Analyse im Frequenzbereich wurden die aufeinander folgenden Herzschlagintervalle linear interpoliert und danach mit einer Abtastrate von 10 Hz äquidistant abgetastet, um Herzschlagzeitreihen zu bilden. Die zeitlichen Raster der Triples (3 Abtastwerte für die ordinalen Muster) für die KLE Berechnung wurden so gewählt, dass die Vorhersagbarkeit über ein typisches Herzschlagintervall an ungefilterten Signalen sowie über die Perioden ausgewählter Rhythmen (Frequenzbänder) untersucht werden konnte.

Es handelt sich somit um unterschiedliche Parameter mit unterschiedlichen Eigenschaften. Der Einsatz in den einzelnen Studienansätzen erfolgte probatorisch in dem Bewusstsein der zurückhaltenden Interpretation. Während die Ergebnisse studienübergreifend plausibel mit physiologischen Phänomenen erklärbar sind, zeigen sich die Grenzen dieses Vorgehens beim direkten Vergleich der KLE\_fVLF und des AIF\_fVLF in Studienansatz 3a. Hier findet sich eine im Trend fallende Komplexität (Anstieg der KLE\_fVLF) während ruhiger fHRP ( $p=0,096$ ), die so im AIF\_fVLF nicht zum Ausdruck kommt. Dagegen zeigt die verhaltensunabhängige Betrachtung der AIF\_fVLF einen signifikanten Anstieg (abnehmende Komplexität), die sich bei Aufschlüsselung nach fHRP so nicht wieder findet. Ein Vergleich verschiedener Methoden der Komplexitätsbestimmung war nicht Ziel dieser Arbeit. Die post-

hoc Gegenüberstellung macht jedoch deutlich, dass die unterschiedliche Grundlage der Berechnung (ordinale Muster – KLE; gefilterte Originaldaten – AIF) das Verhalten der Parameter bei gleicher Datenbasis beeinflussen kann.

Erste Anwendungen komplexer Parameter auf fetale Herzschlagfolgen nutzen die Approximierte Entropie (Pincus et al., 1992; Cysarz et al., 2000; Groome et al., 1999) und finden einen Anstieg der ApEn mit dem GA als Ausdruck zunehmende Komplexität der Herzfrequenzregulation (Cysarz et al., 2000; van Leeuwen et al., 1999; Groome et al., 1999). Goncalves et al. wendeten sowohl lineare als auch non – lineare Verfahren (Approximierte Entropie und ‚Sample Entropie‘) auf mittels CTG gewonnene Daten. Beim Vergleich der verschiedenen Repräsentationen fetaler Aktivitätszustände findet sich analog zu den Daten dieser Studie eine Abnahme der Komplexität über kurze Zeithorizonte jenseits des nächsten Herzschlages mit steigender fetaler Aktivität (Goncalves et al., 2007). Sub partu geht der Übergang zur fetalen Azidose mit einer Einschränkung der Herzreihenkomplexität einher (Gnirs 1995, Pincus et al. 1992).

#### **6.4.2.3. Nutzung kurzer und langer Herzzeitreihen für die Bestimmung der fHRV**

In ihrer Arbeit von 1999 beschreiben van Leeuwen et al. einen Anstieg der linearen und nicht – linearen Parameter der fHRV mit steigendem GA (van Leeuwen et al., 1999). Die zunehmende Diversifikation der Ergebnisse zum Termin hin wird durch die Entwicklung der fetalen Aktivitätszustände hinreichend erklärt (Schneider et al., 2008). Umso bemerkenswerter ist, dass sich in unserer Studiengruppe der Anstieg der fHRV nicht reproduzieren ließ.

Die gezielte Auswahl der fHRP anhand der Klassifikationskriterien fetaler Aktivitätsniveaus stellt den Schlüssel zu dieser Diskrepanz dar. Kurze Zeitreihen aktiver fHRP enthalten überproportional Akzelerationen der Herzfrequenz, die sowohl den charakteristischen Abfall der mHR über das GA als auch den Anstieg der fHRV mit dem GA abschwächen (Schneider et al., 2009).

Dies wird deutlich bei Erweiterung des Überwachungsintervalles. Das vorbeschriebene Verhalten der fHRV Parameter war reproduzierbar (Hoyer et al., 2009) auf Kosten der Aussagekraft der SDNN/RMSSD Ratio, deren Anstieg von der im Rahmen fetaler Herzfrequenzakzelerationen auftretenden Trennung der SDNN von der RMSSD abhängt.

Allerdings liegt mit 30 Minuten die Aufzeichnungszeit am Maximum des für die schwangeren Frauen insbesondere in höherem GA Tolerablen. Dadurch erfährt die fMCG eine weitere methodische Einschränkung. Wechselnde fetale Aktivitätszustände sind innerhalb von 30

Minuten Aufzeichnung nicht zwingend in ausreichendem Maße repräsentiert (Nijhuis et al., 1982; Pillai und James, 1990).

#### **6.4.3. Der fetaler Aktivitätszustand**

Die visuelle Klassifikation fetaler Aktivitätsniveaus anhand des fetalen Herzfrequenzmusters stellt nicht den multimodalen Goldstandard zu Bestimmung des fetalen Aktivitätszustandes dar (Nijhuis et al., 1982; Pillai und James 1990b; DiPietro et al, 1996). Um dies methodisch abzugrenzen, wurde hier terminologisch konsistent voneinander getrennt. Die Klassifikation von Herzfrequenzmustern anhand der Oszillationsbandbreite lässt entsprechende Unterschiede wie bei einer ‚sich selbst erfüllenden Prophezeiung‘ erwarten. Simultane Ultraschallüberwachung der Feten während der fMCG ist grundsätzlich denkbar, methodisch wegen zu begegnender erheblicher magnetischer Interferenzen und vor dem Hintergrund einer im Gestationsverlauf maximal annähernden Koinzidenz der Aktivitätsvariablen nicht praktikabel (Mensah-Brown et al., 2010; DiPietro et al., 1996). Tatsächlich kann angesichts der starken Assoziation zwischen Hirnstammfunktion und fHRV (Task Force, 1996) und der robusten Trennung verschiedener visuell klassifizierter Herzfrequenzmuster auch mittels solcher Parameter, die nicht aus der visuellen Beurteilung vorhergesagt werden können, spekuliert werden, dass das Maß autonomer Kontrolle ein vergleichbar guter Parameter zur Einschätzung des fetalen Zustandes ist, insbesondere angesichts der zeitlichen Koinzidenzen der Verhaltensparameter vor 32 SSW.

Im Rahmen der durchgeführten Studien konnten nicht alle in Abschnitt 1.5.1. beschriebenen Einflussfaktoren auf die fetale Herzfrequenz kontrolliert werden. Dies erklärt sicher zu einem gewissen Teil die interindividuelle Variation der Ergebnisse. Insbesondere das Auftreten fetaler Atembewegungen nach mütterlichen Mahlzeiten und tageszeitliche Einflüsse sind hier zu nennen (Mulder, et al., 1994; deVries et al., 1987). Letztere äußern sich jedoch mehr in einer prozentualen Verschiebung der Auftretenswahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Aktivitätszustände weniger in ihrer individuellen Ausprägung.

#### **6.4.4. Gewähltes Studiendesign der einzelnen Untersuchungen**

Die im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Einzelstudien spiegeln die Entwicklung der jeweils gewonnen Erkenntnisse über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren wieder. Hatten die ersten Studien (Studienansatz 1, 2) explorativen Charakter, so bestanden die konzeptionellen Entwicklungen in der Verlängerung des Überwachungszeitraumes und der Einführung eines longitudinalen Studiendesigns (Studienansatz 3a und 3b). Der intraindividuelle Vorher–Nachher–Vergleich von Studienansatz 4 in einem Hochrisikokollektiv war so auf Studienansatz 5 nicht übertragbar. Ein Transport der schwangeren Frauen mit den Symptomen einer drohenden Frühgeburt unter dem im Laufe der Jahre und mit zunehmender Erkenntnis der Nebenwirkungen engeren Indikationsrahmen zur medikamentösen Lungenreifeinduktion war ethisch nicht vertretbar.

Bei der Rekrutierung einer IUGR Gruppe hat sich aufgrund der nach Projektkonzeption gefundenen Gegebenheiten eine Abweichung ergeben: Die im Konzept geplante Longitudinalstudie in der IUGR – Gruppe ließ sich nicht realisieren. Grund hierfür waren ein zu niedriges Patientinnenaufkommen und insbesondere die so im Studienkonzept nicht antizipierten kurzen klinischen Verläufe insbesondere in der hochkritischen Gruppe der frühen IUGR vor 32 SSW, die eine Longitudinalstudie unter den gegebenen logistischen Einschränkungen der räumlichen Trennung von geburtshilflicher Abteilung und Biomagnetischem Zentrum unmöglich machten. So beschränkt sich die Studie zu IUGR auf einen Querschnitt.



## **6.5. Ausblick**

Die Herzfrequenzanalyse aus elektrophysiologischen Daten der fetalen Magnetocardiographie konnte als elegantes, für schwangere Frau und Fetus nebenwirkungsfreies, non-invasives, aber technisch hoch-aufwändiges Verfahren etabliert werden. Die hohe zeitliche Auflösung deckt Informationen auf, die mit keinem anderen Verfahren gewonnen werden können. Die Ergebnisse dieser Arbeit machen umso deutlicher, wie wichtig die Kenntnis des klinischen Kontext und die Wahl des adäquaten Überwachungsintervalls bei der Interpretation fetaler Herzfrequenzmuster auch in der klinischen Routine ist. Insofern stellen die Etablierung des Standards von 30 min kontinuierlicher Aufzeichnung und die Erhebung eines Datensatzes von mehr als 350 Untersuchungen einschließlich der klinischen Begleitdaten in einer Datenbank als Referenzgruppe zwei Hauptergebnisse der Arbeit der vergangenen 10 Jahre dar. Wenn perspektivisch die beschriebenen logistischen Probleme überwunden und eine direkte Anbindung des etablierten Zentrums (Biomagnetisches Zentrum des Universitätsklinikums Jena) und des Perinatalzentrums Jena erfolgt sind, werden eine Reihe aktueller klinischer Fragestellungen denkbar, bei deren Beantwortung die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse einen entscheidenden Beitrag leisten könnte, so die Beeinflussung der autonomen Regulation bei schwerer, früher IUGR, bei Verdacht auf intrauterine Infektion im Rahmen eines sehr frühen vorzeitigen Blasensprunges oder z.B. die autonome Entwicklung des Feten bei mütterlichem Diabetes mellitus.

## 7. Schlußfolgerungen

Die intrauterine Reifung der autonomen Regulation ist kein linearer Prozess. Am Beispiel der Herzfrequenzregulation lässt sich zeigen, dass die zweite Schwangerschaftshälfte durch die phasenweise Zunahme der Regulationsfähigkeit und die Integration unterschiedlicher Einflüsse auf diese Regulation gekennzeichnet ist. Die Schlag-zu-Schlag Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität (fHRV) ermöglicht die numerische Objektivierung der Einflüsse des Autonomen Nervensystems auf einen in seinem Zeitverlauf non-invasiv zugänglichen und in hoher Genauigkeit zeitlich auflösbaren funktionellen Parameter des Feten. Damit wird auch die Analyse von Störungen der autonomen Funktion und deren Entwicklung möglich.

Der Übergang vom II. ins III. Trimester ist gekennzeichnet durch eine starke Zunahme der autonomen Regulationsfähigkeit. Zunehmende Komplexität weist auf die Herausbildung verschiedener Regulationsebenen hin. Es findet sich eine Diversifikation der fHRV. Diese findet ihre Erklärung in der Herausbildung von zyklischen Wechseln fetaler Ruhe und fetaler Aktivität, die durch ein unterschiedliches Ausmaß an fHRV gekennzeichnet und durch diese verifizierbar sind. Phasen fetaler Ruhe sind durch geringe Variation der fetalen Herzfrequenz (fHR) charakterisiert. Sowohl die sympathische Aktivierung als auch deren vagale Modulation nehmen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter bei Betrachtung des Feten während aktiver Phasen zu. Die mHR unterscheidet sich zwischen beiden Aktivitätsniveaus des Feten nicht, mit steigendem Schwangerschaftsverlauf nimmt sie ab.

Die Beobachtungen der Arbeit legen den Schluß nahe, dass die Kurve der Zunahme der Herzfrequenzvariation zwischen der etwa 29 – 32 SSW abflacht. Vor dieser transitorischen Phase gehören kurzzeitige Herzfrequenzdezelerationen von bis zu etwa 30 Sekunden Länge zu den physiologischen Herzfrequenzmustern. Sie werden überlappend mit dem zunehmendem Gestationsalter durch an Dauer zunehmende Herzfrequenzakzelerationen abgelöst.

Jenseits der 32 SSW bilden sich die fetalen Aktivitätszustände 1F bis 4F heraus. Mit zunehmender fetaler Aktivität nimmt die Sympathikusaktivierung zu. Sie ist charakterisiert durch eine Verschiebung der sympatovagalen Balance, eine signifikant höhere fetale Herzfrequenz und eine Regularisierung der Herzschlagreihe über kurze Vorhersagehorizonte (sympathische Trias). Daneben bilden sich in dieser Phase der Schwangerschaft bis zum Termin Phasen fetaler Thoraxexkursionen heraus, die, unabhängig vom Vorliegen ruhiger oder aktiver Herzfrequenzmuster, mit hochfrequenter respiratorischer Sinusarrhythmie (RSA) einhergehen. RSA führt ebenso zu einer Regularisierung der Herzschlagfolge im zugrundeliegenden Frequenzbereich. Während in früheren Schwangerschaftsaltern die

Herzfrequenz als alleinige Stellgröße der kardialen Regulation dient, tritt mit zunehmendem Wachstum des Herzens die Variation des singulären Schlagvolumens als zusätzliche Stellgröße hinzu. Dies findet Ausdruck in einem, reziprok von sympathischer Aktivierung abhängigen, größeren Freiheitsgrad kardialer Eigenregulation sowie die Schwangerschaft voranschreitet.

Akute und chronische Stressreize verändern die Fähigkeit zu autonomer Regulation. Die akute Exposition zu synthetischen Steroiden im Rahmen der Lungenreifeinduktion führt zwischen 29 und 34 SSW zu einer akuten Suppression der sympathischen Trias. Der Effekt ist reversibel und wird abgelöst durch eine selektive Verminderung der Kurzzeitvariabilität während ruhiger Aktivitätsphasen, die eine Woche nach Exposition nachgewiesen werden und von klinischer Relevanz sein könnte. Im Gegensatz hierzu unterdrückt intrauterine Steroidexposition jüngerer Feten zwischen 23-29 SSW die oben beschriebene sympathovagale Aktivierbarkeit während aktiver Phasen für bis zu eine Woche nach Exposition.

In Analogie zum klinischen Konzept der Intrauterinen Wachstumsrestriktion lassen sich hinsichtlich der autonomen Beanspruchung zwei Gruppen unterscheiden: frühe und späte Wachstumsrestriktion. Frühe Wachstumsrestriktion geht mit verminderter Regulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems einher. Die Daten suggerieren, dass die intrauterine Mangelversorgung zu einer verstärkten Beanspruchung des Sympathikus auf Kosten vagaler Modulation führt, die vom Schweregrad der Störung abhängig ist. Späte Wachstumsrestriktion hingegen führt lediglich zu subtilen Veränderungen, die darauf hindeuten, dass der Fetus auf Thoraxexkursionen und Bewegungsaktivität, die mit sympathikusaktivierten Herzfrequenzmustern einhergeht, aus Ökonomisierungsgründen verzichtet.

Die Verwendung der fHRV als Surrogatmarker der autonomen Entwicklung setzt a-priori Kenntnisse voraus. Die Art des angewendeten elektrophysiologischen Verfahrens (Elektrokardiographie oder Magnetokardiographie/fMCG) oder verschiedener technischer Applikationen der fMCG ist dabei unerheblich. Die gefunden Ergebnisse sind vom entwicklungsphysiologischen Standpunkt aus betrachtet einzigartig und erlangen Bedeutung in der Betrachtung fetaler Überwachungsmethoden in der klinischen Routine. Angesichts der Ergebnisse kann die Methode in Zukunft einen entscheidenden Beitrag bei der Beantwortung bisher nicht geklärter Fragen der Perinatalmedizin leisten, da bei gestörter intrauteriner Reifung oder gestörtem intrauterinem Milieu die autonome Regulation immer mitbetroffen ist.

## **G      Literaturverzeichnis (alphabetisch nach Erstautor)**

Agarwal R, Chiswick ML, Rimmer S, et al. Antenatal steroids are associated with a reduction in the incidence of cerebral white matter lesions in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;86:F96-101.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-2.

Alfirevic, Hofmeyr GJ. Antenatal cardiotocography. In Rodeck CH, Whittle MJ (Hrsg.) *Fetal medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Churchill Livingstone London Edinburgh New York Philadelphia Sydney Toronto. S. 909-18.

Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:47–50.

Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992;340:936-40.

Ammom HPT. Hormone der Nebennierenrinde und davon abgeleitete Stoffe. Erschienen in: Ammom HPT: *Arzneimittelneben- und wechselwirkungen*. 4.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2001;1089.

Anastasiadis PG, Kotini A, Anninos P, et al. Chaotic and periodic analysis of fetal magnetocardiogram recordings in growth restriction. *Prenat Diagn* 2003;23:405-9.

Anderson RM, Becker AE, Wenink ACG. The development of the conductive tissues. In: Roberts NK, Gelband H eds. *Cardiac arrhythmias in the neonate, infant and child* 1977; Appleton Century Crafts New York.

Antoni H. Funktion des Herzens. In: Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York 1993;25. Aufl.:461-504.

Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:370-3.

Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac Changes in the Intrauterine Growth-Restricted Fetus. *Semin Perinatol* 32:190-193.

Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.

Bardeen J, Cooper I N, Schrieffer JR. Theory of Superconductivity. *Phys Rev* 1957;108:1175–1204.

Bandt C, Pompe B. 'Permutation entropy: a natural complexity measure for time series.' *Phys Rev Lett* 2002;88:174102

Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Br Med J* 1990;301:1111.

- Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:189-96.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;1:1235-1239.
- Bates JA, Evans JA, Mason G. Differentiation of growth retarded from normally grown fetuses and prediction of intrauterine growth retardation using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:670-5.
- Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:407-13.
- Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat. Med* 2010;38:239–46.
- Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:501–14.
- Berkov D. Basic Physical Principles. In: Nowak H, Andrae W (Ed.). *Magnetism in Medicine: A Handbook*. 1998; Wiley-VHC, Berlin:35–73.
- Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods and interpretative caveats. *Psychophysiol* 1997;34:623-48.
- Bilardo C, Wolf H, Stigter RH et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119–25.
- Bittrich HJ, Bauer R, Zwiener U. Effects of brain stem section on short-term heart rate fluctuations in newborn and juvenile rabbits. In: Eiselt M, Zwiener U, Witte H (eds.) *Quantitative and topological EEG and MEG analysis*. 1995; Univ.-Verlag Jena:377-382
- Böttcher B. Geburtsmodus bei Frühgeburtlichkeit. In: Strauss (Hrsg.) *Geburtshilfe Basic*. 2006 Springer Verlag:294-295.
- Bousseljot RD, Kreiseler D. ECG analysis by signal pattern comparison. *Biomed Tech* 1998;43 Suppl:156–7.
- Bujold E, Morency AM, Roberge S, et al. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:818-26.
- Button TM, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev* 2007;83:727-32.
- Cao Y, Tung WW, Gao JB, et al. 'Detecting dynamical changes in time series using the permutation entropy,' *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2004;70:046217.
- Carrera JM, Deves R, Torrents M, et al. Natural history of Fetal compromise in intrauterine growth retardation. In: Kurjak A. (ed). *Textbook of Perinatal Medicine*. 1998; The Parthenon Publishing Group London New York: 1226-1243.

Cavalieri RL, Cohen WR. Antenatal steroid therapy: Have we undervalued the risks? *J Matern Fet Neonat Med* 2006;19:265–9.

Challapalli S, Kadish AH, Horvath G, et al. Differential effects of parasympathetic blockade and parasympathetic withdrawal on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1192-9.

Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21:514-50.

Chaoui R, Hoffmann H, Zienert A, et al. Clinical significance and fetal outcome in end-diastolic decreased flow in the umbilical artery and/or fetal aorta: analysis of 51 cases. *Geburtsh Frauenheilk* 1991;51:532-39.

Costeloe K. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *Br J Obstet Gynecol* 2006;113(Suppl. 3):10–12.

Cito G, Luisi S, Mezzesimi A, et al. Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:335-8.

Comani S, Mantini D, Lagatta A, et al. Time course reconstruction of fetal cardiac signals from fMCG: independent component analysis versus adaptive maternal beat subtraction. *Physiol Meas* 2004;25:1305-21.

Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:254.e1-8.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2002, Issue 4.

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 Years of Age after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.

Cysarz D, van Leeuwen P, Bettermann H. Irregularities and nonlinearities in fetal heart period time series in the course of pregnancies. *Herzschr Elektrophys* 2000;11:179-83.

Dalton KJ, Dawes GS, Patrick JE. The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:456-62.

Damodaram MS, Story L, Eixarch E, et al. Foetal volumetry using magnetic resonance imaging in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S35-40.

David M, Hirsch M, Karin J, et al. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol* 2007;102:1057-64.

Davidson SR, Rankin JH, Martin CB, et al. Fetal heart rate variability and behavioral state: analysis by power spectrum. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:717-22.

Davis EP, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term infants. *Dev Psychobiol* 2011;53:175-83.

- Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, et al., Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1028-36.
- Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP. Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. *J Perinat Med* 1994;22:491-9.
- Dawes GS, Visser GH, Goodman JD, et al. Numerical analysis of the human fetal heart rate: the quality of ultrasound records. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:43-52.
- Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. System 8000. Computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med* 1991;19:47-51.
- Dawes GS, Lobb M, Moulden M, et al. Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:791-7.
- DeHeus R, Mulder EJH, Derks JB, et al. Differential effects of betamethasone on the fetus between morning and afternoon recordings. *Journ Matern Fet Neonat Med* 2008;21:549–54.
- Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:40-6.
- Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 1997;499:217-26.
- D'Hooghe TM, Odendaal HJ. Fewer accelerations and decreased long term variability in the heart rate of small for gestational age fetuses. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35:133-8.
- DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:515-41.
- DeVries JI, Visser GH, Mulder EJ. Diurnal and other variations in fetal movement and heart rate patterns at 20-22 weeks. *Early Hum Dev* 1987;15:333-48.
- DiPietro JA, Hodgson DM., Costigan KA., et al. Fetal Neurobehavioural Development. *Child Development*. 1996;67:2553–67.
- Di Pietro JA, Costigan KA, Pressmann EK. Fetal state concordance regulation predicts infant state regulation *Early Hum. Dev* 2002;68:1–13.
- DiPietroPaolo D, Müller HP, Ern  SN. A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats. *Phys Med Biol* 2005;50:2415-26.
- Dössel O, David B, Fuchs M, et al. A 31-channel SQUID system for biomagnetic imaging. *Appl Superconductivity* 1993;1:1813-25.
- Doubilet PM, Benson CB. Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. *Am J Radiol* 1995;164:709-17.

- Dunjaiski Z, Peters M. Development of the fetal magnetocardiogram from the 13th week of gestation onwards. In Baumgartner C., Deecke L., Stroink G., Williamson S.J. (eds.) *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. 1995:704-708.
- Eckberg DL. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med* 2000;32:341-9.
- Elbert, T.: Neuromagnetism. In: Nowak H, Andrae W (Eds.). *Magnetism in Medicine: A Handbook*. 1998;Wiley - VHC, Berlin:190–261.
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, et al. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung*. 2003;2:82-99.
- Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, et al. Antepartum fetal heart rate testing I. Evolution of the non-stress test. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:19-24.
- Farmakides G, Weiner Z. Computerized analysis of the fetal heart rate. *Clin Obstet Gynecol* 1995;8:112-20.
- Ferrazzi E, Pardi G, Setti PL, et al. Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10 Suppl B:57-60.
- Fischer WM, Stude I, Brandt H. Ein Vorschlag zur Beurteilung des antepartualen Kardiotokogramms. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1996;180:117-23.
- Filipecki A, Trusz-Gluza M, Szydło K, et al. Value of heart rate variability parameters for prediction of serious arrhythmic events in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;11:1852-6.
- Fei L, Copie X, Malik M, et al. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:681-4.
- Fletcher AJW, McGarrigle HHG, Mark C, et al. Effects of low dose dexamethasone treatment on basal cardiovascular and endocrine function in fetal sheep during late gestation. *J Physiol* 2002;545.2:649–60.
- Flynn AM, Kelly J, Matthews K, et al. Predictive value of, and observer variability in, several ways of reporting antepartum cardiotocographs. *Br J Obstet Gynecol* 1982;89:434-40.
- Frank B., Pompe B., Schneider U., et al. Permutation Entropy improves Fetal Behavioural State Classification based on Heart Rate Analysis from Biomagnetic Recordings in Near Term Fetuses. *Med Biol Eng Comp* 2006;44:179–87.
- Frasch MG, Müller T, Wicher C, et al. Fetal body weight and the development of the control of the cardiovascular system in fetal sheep. *J Physiol* 2007;579:893-907.
- Gagnon R. Fetal behavioral states: biological alteration. *Semin Perinatol* 1992;16:234-8.
- Gagnon R, Hunse C, Fellows F, et al. Fetal heart rate and activity patterns in growth-retarded fetuses: changes after vibratory acoustic stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:265-71.



Gagnon R, Hunse C, Carmichael L, et al. Vibratory acoustic stimulation in 26-to 32-week, small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:160-5.

Gerstner T, Sprenger J, Schaible T, et al. [Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability at different gestational weeks]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010;214:11-4.

Gatford KL, Owens JA, Li S, et al. Repeated betamethasone treatment of pregnant sheep programs persistent reductions in circulating IGF-I and IGF-binding proteins in progeny. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E170–8.

Gnirs J, Schneider KT. [Fetal behavior and motor activity]. *Gynakologe* 1994;27:136-45.

Gnirs J. Kinetokardiographie – automatische Detektion der fetalen Bewegungsaktivität als integraler Bestandteil antepartualer CTG-Registrierungen und ihre Bedeutung für die fetale Zustandsdiagnostik. 1995; Habilitationsschrift, TU Münden.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.

Goldberger AL.: Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications o cardiac electrophysiology. *Ann Biomed Eng* 1990;18:195-8.

Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, et al. Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 1994;266:H2152-7.

Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:802-8.

Gonçalves H, Bernardes J, Rocha AP, et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate patterns associated with fetal behavioral states in the antepartum period. *Early Hum Dev* 2007;83:585-91.

Gonçalves H, Rocha AP, Ayres-de-Campos D, et al. Linear and nonlinear fetal heart rate analysis of normal and acidemic fetuses in the minutes preceding delivery. *Med Biol Eng Comput* 2006;44:847-55.

Govindan RB, Lowery CL, Campbell JQ, et al. Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:572.e1-7; discussion 572.e7.

Graatsma EM, Jacod BC, van Egmond LAJ, et al. Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *Br J Obstet Gynecol* 2009;116:334-8.

Grimm B., Haueisen J., Huotilainen M., et al. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2003a;26:2121-6.

Groeneweg FL, Karst H, DeKloet R, et al. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Molec Cellul Endocrinol* 2012;350:299–309.

Groome LJ, Mooney DM, Bentz LS, et al. Spectral analysis of heart rate variability during quiet sleep in normal human fetuses between 36 and 40 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 1994;38:1-9.

- Groome LJ, Mooney DM, Holland SB, et al. Behavioral state affects heart rate response to low intensity sound in human fetuses. *Early Hum Dev* 1999;54:39–54.
- Groß W, Michels W, Seewald HJ, et al. Bewegungs- und Akzelerationsverhalten eutropher und hypotropher Feten in der 36. und 40. Schwangerschaftswoche. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1988;192:83–90.
- Gustafson KM, Allen JJ, Yeh HW, et al. Characterization of the fetal diaphragmatic magnetomyogram and the effect of breathing movements on cardiac metrics of rate and variability. *Early Hum Dev* 2011;87:467-75.
- Gustafson KM, May LE, Yeh HW, et al. Fetal cardiac autonomic control during breathing and non-breathing epochs: The effect of maternal exercise. *Early Hum Dev* 2012;88:539-46.
- Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long- term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future-Child* 1995;5:176-96.
- Haggenmüller F. Kinderkrankheiten. In: Kaiser H., Kley K. (Hrsg.) *Cortisontherapie*. 1992; Georg Thieme Verlag, 9. Auflage:426-9.
- Hari, R. Magnetic Evoked Fields of the Human Brain: Basic Principles and Applications. *New Trends and Advanced Techniques in Clinical Neurophysiology. EEG Suppl* 1990;41:3–12.
- Hecher K. Was sagen venöse Blutflußkurven über die Funktion des fetalen Herzens aus? *Der Gynäkologe* 1997;30:222-9.
- Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:10-15.
- Henson G. Antenatal corticosteroids and heart rate variability. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1219-20.
- Henson G, Dawes GS, Redman CGW. Charakterization of the reduced heart rate variability in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:751-5.
- Heerwagen, M. J., M. R. Miller, et al. "Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil." *Regulatory, integrative and comparative physiology. Am J Physiol* 2010;299:R711-22.
- Hartmann M, van Leeuwen P, Gronemeyer D. [Fetal heart rate variability in pregnancy. Spectral analysis based on magnetocardiography.] *Biomed Eng* 1997;42 (Suppl):61–2.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17046-9.
- Hoenecke O, Huck M., Leder U. A method for baseline correction of magnetocardiography field recordings. *Biomed Tech* 1998;43 Suppl:160–1.
- Hoyer D, Schmidt K, Zwiener U, et al. Characterization of complex heart rate dynamics and their pathological disorders by nonlinear prediction. *Cardiovasc Res* 1996;31:434-40.
- Hoyer D, Kaplan DT, Schaaff F, et al. Determinism in bivariate cardiorespiratory phase space sets - how to detect nonlinear coordinations. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 1998a;17:26-31.

- Hoyer D, Kaplan D, Palus M, et al. New systems-analytical approaches to nonlinear coordination - applications in the cardiorespiratory system. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 1998b;17:58-61.
- Hoyer D, Hoyer O, Zwiener U. A new approach to uncover dynamic phase coordination and synchronization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2000;47:68-74.
- Hoyer D. Dynamisch-nichtlineare und komplexe Koordinationen im kardiovaskulär-respiratorischen System - systemtheoretische Grundlagen, signalanalytische Zugänge und medizinische Bedeutung. 2001 Habilitationsschrift TU Ilmenau.
- Hoyer D, Frasch M, Hoyer O, et al. Validation of sleep state dependent phase relations between cardiac and breathing cycles. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 2001;20:101-6.
- Hoyer D, Zwiener U, Schmidt H. Pathophysiologische Grundlagen und klinische Anwendung der komplexen HRV-Analyse. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2003;28:71-81.
- Hoyer D, Friedrich H, Zwiener U, et al. Prognostic Impact of Autonomic Information Flow in Multiple Organ Dysfunction Syndrome Patients. *Int J Cardiology* 2006;108:359-69.
- Hoyer D, Pompe B, Chon K, et al. Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:584-92.
- Hoyer D, Maestri R, La Rovere MT, et al. Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: a risk predictor based on autonomic information flow. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:214-20.
- Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, et al. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Hum Dev* 2009;85:379-86.
- Hoyer D, Nowack S, Schneider U. Multi-scale characteristics of resampled fetal heart rate pattern provide novel fetal developmental indices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011:1451-4.
- Hoyer D, Nowack S, Bauer S, et al. Fetal development assessed by heart rate patterns--time scales of complex autonomic control. *Comput Biol Med* 2012;42:335-41.
- Jenks WG, Thomas IM, Wikswo JPr. SQUIDS. In: *Encyclopedia of Applied Physics*. 1997; VCH Publishers, Inc., New York Vol. 19:457-68.
- Johanson RB, Rice C, Shokr A, et al. ST waveform analysis of the fetal electrocardiogram could reduce fetal blood sampling. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:167-8.
- Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-81.
- Joels M, Krugers HJ, Lucassen PJ, et al. Corticosteroid effects on cellular physiology of limbic cells. *Brain Res* 2009;1293:91-100.
- Kähler C, Schleussner E, Schneider U, et al. Prenatal diagnosis of the Wolf-Parkinson-White-syndrome by fetal magnetocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:335-6.

- Kähler, C., Grimm, B., Schleußner, E., et al. Utilising Fetal Magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmia and congenital heart defects (CHD). *Prenat Diagn* 2001b;21:176–82.
- Karin J, Hirsch M, Akselrod S. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res* 1993;34:134-8.
- Kariniemi V., Ahopelto J., Karp P.J., et al. The fetal magnetocardiogram. *J Perinat Med* 1974;2:214-6.
- Kariniemi V, Hukkinen K. Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:526-30.
- Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, et al. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:761-7.
- Kikuchi A, Shimizu T, Hayashi A, et al. Nonlinear analyses of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses. *Early Hum Dev* 2006;82:217-26.
- Kim YH, Ahmed MW, Kadish AH, et al. Characterization of the factors that determine the effect of sympathetic stimulation on heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1936-46.
- Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, et al. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:126-36.
- Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:143-9.
- Kiserud T, Johnsen SL. Biometric assessment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:819-31.
- Kjellmer I, Liedholm M, Sultan B, et al. Long- term effects of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Supply* 1997;422:83-4.
- Kloet ER de, Karts H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: Quick-and-slow. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008;29:268–72.
- Knierim HJ, Mecking D. Anatomie und pathologische Anatomie des spezifischen Reizbildungs - und Erregungsleitungssystems sowie des kontraktiven Myokards. In: Lüderitz (ed). *Herzrhythmusstörungen*. 1983;Springer Berlin Heidelberg New York.
- Koenen SV, Mecnas CA, Smith GS, et al. Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at 0.7 of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:812-7.
- Koenen SV, Mulder EJ, Wijnberger LD, et al. Transient loss of the diurnal rhythms of fetal movements, heart rate, and its variation after maternal betamethasone administration. *Pediatr Res* 2005;57:662-6.
- Künzel W, Misselwitz B. Epidemiologie der fetalen Wachstumsretardierung. *Der Gynäkologe* 2001;34:784-92.
- Lagercrantz H. Excitation of the sympatho-adrenal system at birth. In: Amiel-Tisson C, Stuard A.(eds.). *The newborn infant-One brain for life*. 1994; Paris INSERM:57-66.

- Lange S., van Leeuwen P., Geue D., et al. Influence of gestational age, heart ay on fetal heart brate variability. *Med Biol Eng Comp* 2005;43:481–6.
- Lange S, van Leeuwen, P. Komplexitätsanalyse der fetalen Herzfrequenz Bestimmung der Dimension, *Biomed Techn* 1997;42 (Suppl.).
- Lange S, van Leeuwen P, Geue D., et al. Parameterwahl zur Bestimmung der Approximierten Entropie (ApEn) bei Magnetokardiographischen fetalen RR-Zeitreihen. *Biomed Techn* 2001;46 Suppl. 1:260-261.
- Larsen WJ. *Human Embryology*. 1997;Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Madrid Melbourne San Francisco Tokyo:151-88.
- Leviton A, Kuban KC, Pagano M, et al. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;91:1083-8.
- Lewis MJ. Review of electromagnetic source investigations of the fetal heart. *Med Eng Phys* 2003;25:801-10.
- Liehr M, Vogel S, Schneider U, et al. Influence of multi-channel system configuration in the intra-individual comparison of the parameters in fetal magnetocardiography (fMCG). *Biomag* 2006, Proceedings of the International Conference on Biomagnetism, Vancouver.
- Liggins G. Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lambs. *J Endocrinol* 1968;42:323-29.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
- Linnet KM, Wisborg K, et al. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91:655-60.
- Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999;27:5-20.
- Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;96:A2029-32.
- Long WA, Henry GW, Llanos AJ. Autonomic and central neuroregulation of fetal cardiovascular function. In RA Polin, WW Fox: *Fetal and neonatal physiology*. 1998; Vol 1. Saunders Comp Philadelphia Tokyo:943-60.
- Lunshof MS, Boer K, Wolf H, et al. Short term (0-48 h) effects of maternal betamethasone administration on fetal heart rate and its variability. *Pediatric Res* 2005;57:545-9.
- Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, et al. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:48-54.
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71:1-2.
- Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure [editorial]. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.

Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H6-20.

Martin JH. The collective electrical behaviour of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Eds.). *Principles of Neural Science*. 1991; 3rd edition. Elsevier, New York, Amsterdam, London, Tokyo:777-91.

Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: mechanisms of action. *Semin Neonatol* 2001;6:309-17.

Matias A, Montenegro N, Areias JC, et al. Haemodynamic Evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return. *Human Reprod update* 2000;6:177-89.

Maulik D, Saini V, Zigrossi ST. Clinical significance of short-term variability computed from heart-rate waveforms. *J Perinat Med* 1983;11:243-8.

Menendez T, Achenbach S, Moshage W, et al. Development of the fetal magnetocardiogram during pregnancy. *Biomed Tech* 1997;42 Suppl. 1:88-91.

Menendez T, Achenbach S, Moshage W, et al. [Prenatal recording of fetal heart action with magnetocardiography]. *Zeitschr für Kardiologie* 1998;87:111-8.

Mensah-Brown NA, Wakai RT, Cheulkar B, et al. Assessment of left ventricular pre-ejection period in the fetus using simultaneous magnetocardiography and echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:167-74.

Meyberg R, Boos R, Babajan A, et al. Intrauterine growth retardation--perinatal mortality and postnatal morbidity in a perinatal center. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204:218-23.

Miyague NI, Ghidini A. Effect of fetal growth restriction on ultrasonographically measured cardiac size. *Early Hum Dev* 1997;48:93-8.

Miyake T. Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. *Kurume Med J* 2001;48:59-64.

Molnar J, Howe DC, Nijland MJ, et al. Prenatal dexamethasone leads to both endothelial dysfunction and vasodilatory compensation in sheep. *J Physiol* 2003;547:61-6.

Molnar J, Nijland MJ, Howe DC, et al. Evidence for microvascular dysfunction after prenatal dexamethasone at 0.7, 0.75, and 0.8 gestation in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;83:R561-7.

Morales-Rosello J. Physiologic restriction versus genetic weight potential: study in normal fetuses and in fetuses with intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med* 1999;18:343-47.

Morfill GE, Demmel V, Schmidt G. Der plötzliche Herztod: Neue Erkenntnisse durch die Anwendung komplexer Diagnoseverfahren. *BIOSCOPE* 1994;2:11-9.

Miller DA., Rabello YA., Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:812-7.

Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, et al. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001;50:581-5.

Mori A, Iwashita M, Takeda Y. Haemodynamic changes in IUGR fetus with chronic hypoxia evaluated by fetal heart-rate monitoring and Doppler measurement of blood flow velocity. *Med Biol Eng Comput* 1993;31 (Suppl):49-58.

Mulder EJH, Boersma M, Meeuse M, et al. Patterns of breathing movements in the near-term human fetus: relationship to behavioural states *Early Hum Dev* 1994;36:127-35.

Mulder EJ, Koenen SV, Blom I, et al. The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behaviour depend on gestational age. *Early Hum Dev* 2004;76:65-77.

Mulder EJH, Derks JB, Zonnenveld MF, et al. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early-Hum-Dev* 1994;36:49-60.

Mulder EJH, DeHeus R, Visser GHA. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Sem Fet Neonat Med* 2009;14:151-6.

Mulders LG, Muijsers GJ, Jongsma HW, et al. The umbilical artery blood flow velocity waveform in relation to fetal breathing movements, fetal heart rate and fetal behavioural states in normal pregnancy at 37 to 39 weeks. *Early Hum Dev* 1986;14:283-93.

Murphy KE, Hannah ME, Willan AR. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.

Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA., et al. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:68-73.

Nathanielsz PW, Berghorn KA, Derks JB, et al. Life before birth: effects of cortisol on future cardiovascular and metabolic function. *Acta Paediatr.* 2003;92:766-72.

Newnham JP, Moss TJM, Nitsos I. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:607-12.

Ness A, Visintine J, Ricci E, et al. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:426.e1-426.e7.

Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:387-91.

NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.

Nijhuis J G, Prechtl H F R, Martin C B, et al. Are there behavioral states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982;6:177-95.

- Nijhuis JG, Jongsma HW, Crijns IJ, et al. Effects of maternal glucose ingestion on human fetal breathing movements at weeks 24 and 28 of gestation. *Early Hum Dev* 1986;13:183-8.
- Nijhuis JG, van de Pas M, Jongsma HW. State transitions in uncomplicated pregnancies after term. *Early Hum Dev* 1998;52:125-32.
- Nijhuis I, ten Hof J. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;9:27-33.
- Nolan M, Nolan J. Cardiac rehabilitation following myocardial infarction. *Br J Nurs* 1998;11:219-25.
- Nowak H. Biomagnetism. In: Nowak H, Andrae W (Eds.). *Magnetism in Medicine: A Handbook*. 1998; Wiley-VHC, Berlin:87-135.
- Ohta T, Okamura K, Kimura Y, et al. Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:92-7.
- O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, et al. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;112:301-307.
- Oostendorp TF, Oosterom A van. Modelling the fetal magnetocardiogram. *Clin Phys Physiol Meas* 1991;12 (Suppl A):15-8.
- Oostendorp TF, van Oosterom A, Jongsma HW. The effect of changes in the conductive medium on the fetal ECG throughout gestation. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10:11-20.
- Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191-5.
- Pardey J, Moulden M, Redman WD A computer system for the numerical analysis of non-stress tests. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1095-1103.
- Pardi G, Ferrazzi E, Cetin I, et al. The clinical relevance of the abdominal fetal electrocardiogram. *J Perinat Med* 1986;14:371-7.
- Papageorgiou AT, Fratelli N, Leslie K. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:507-11.
- Peters M, Crowe J, Pieri J F, et al. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods *J Perinat Med* 2001;29:408-16.
- Pillai M., James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990a;76:812-6.
- Pillai M, James D. Behavioural states in the normal mature human fetus. *Arch Child Disease* 1990b;39-43.
- Pincus S, Viscarello RR. Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:249-55.



Plagemann A, Harder T, Dudenhausen JW. Mechanismen perinataler Programmierung am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Der Gynäkologe* 2007;4:248-55.

Plagemann A. Fetal programming and functional teratogenesis: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004;32:297-305.

Pompe B. Ranking und entropy estimation in nonlinear time series analysis. In: Kantz K, Kurths J, Mayer-Kress G. (eds.) *Nonlinear Analysis of Physiological Data*. 1998a; Springer, Berlin:67-90.

Pompe B, Blidh P, Hoyer D, et al. Measuring the coupling in the cardiorespiratory system using mutual information. *IEEE Engineering und Medicine und Biology* 1998b;17:32-9.

Pompe B. Die Messung von Informationsflüssen mit einer verallgemeinerten Transinformation. Habilitationsschrift 1998c, TU Greifswald.

Prechtl, HFR. The behavioural states of the newborn infant. *Brain Res* 1974;76:185–212.

Prechtl HFR. Continuity and change in early human development. In: Prechtl HFR (Ed.). *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. *Clinics in Developmental Medicine*. 1984;94:1-15.

Quinn A., Weir A., Shahani U., et al. Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1994;101:866-70.

Pulgar VM, Hong JK, Jessup JA, et al. Mild chronic hypoxemia modifies expression of brain stem angiotensin peptide receptors and reflex responses in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R446-52.

Pu Z, Krugers HJ, Joëls M. Corticosterone time-dependently modulates beta-adrenergic effects on long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *Learn Mem* 2007;14:359-67.

Raquel Mesquita A, Wegerich Y, Patchev AV, et al. Clucocorticoids and neuro – and behavioural development. *Sem Fet Neonat Med* 2009;14:130-5.

Reid DL, Jensen A, Phernetton TM, et al. Relationship between plasma catecholamine levels and electrocortical state in the mature fetal lamb. *J Dev Physiol* 1990;13:75-9.

Ribbert LSM, Fidler V, Visser GHA. Computer-assisted analysis of normal second trimester fetal heart rate patterns. *J Perinat Med* 1991;19:53–9.

Rizzo G, Arduini D, Valensise H, Romanini C. Effects of behavioural states on cardiac output in the healthy human fetus at 36-38 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 1990;23:109-15.

Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, et al. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:155-9.

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2010.

Robles de Medina PG, Visser GH, Huizink AC, et al. Fetal behaviour does not differ between boys and girls. *Early Hum Dev* 2003;73:17-26.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Electronic Fetal Monitoring - The use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance. London: RCOG Press; 2001.

Ronneburger A, Kähler C, Hoyer D, et al. Influence of fetal state of activity and duration of recording time on linear and non – linear parameters of fetal heart rate variability investigated by fetal magnetocardiography. *Biomed Eng* 2004;48 (Suppl):143.

Rotmensch S, Lev S, Kovo M, et al. Effect of Betamethasone Administration on Fetal Heart Rate Tracing: A Blinded Longitudinal Study. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:371–6.

Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, et al. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:493-500.

Rudolph A, Jäkel S, Heinicke-Riedel E, et al. Gibt es für die Reifung des autonomen Nervensystems ein kritisches Schwangerschaftsalter? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215 - PO05\_09

Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in Medicine and Biology* 1987;32:11–22.

Schäffer L, Luzi F, Burkhardt T, et al. Antenatal betamethasone administration alters stress physiology in healthy neonates. *Obstet Gynecol* 2009;113:1082-8.

Schäffer L, Burkhardt T, Tomaske M, et al. Effect of antenatal betamethasone administration on neonatal cardiac autonomic balance. *Pediatr Res* 2010;68:286-91.

Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, et al. Die fetale Herzfrequenzvariation in der Magnetokardiografie und der Kardiotokografie – direkter Vergleich beider Verfahren. *Geburtsh Neonatol* 2007;211:179–84.

Schmidt, W., Boos, R., Gnirs, L., et al. Fetal behavioural states and controlled sound stimulation. *Early Hum. Dev* 1985;12:145–53.

Schmidt H, Müller-Werdan U. [Autonomic dysfunction in critically ill patients]. *Internist* 2002;43:1099-104.

Schneider KT, Deckardt R. The implication of upright posture on pregnancy. *J Perinat Med.* 1991;19:121-31.

Schneider KTM für die Autoren Kurzfassung der Leitlinie: Anwendung des CTG während der Schwangerschaft und Geburt, *Der Frauenarzt* 2008;49:68-74.

Schneider U. Entwicklung und Evaluierung eines methodischen Standards zur Aufzeichnung und Analyse fetaler ‘Auditorisch evozierter biomagnetischer corticaler Felder’ im Rahmen der fetalen Magnetoencephalographie. *Disserattion* 2003; Friedrich – Schiller – Universität Jena.

Schneider U, Arnscheidt C, Schwab M, et al. Steroids that induce lung maturation acutely affect higher cortical function—a fetal magnetoencephalography study. *Reprod Science* 2011a;18:99-106.

Schneider U, Jaenicke F, Hoyer D, et al. Synthetische Steroide bewirken eine lang anhaltende Suppression der Herzfrequenzregulation beim unreifen Feten. *Geburtsh Frauenheilk* 2011b; 71 - G\_10

Schneider U, Fiedler A, Schröder B, et al. The effect of antenatal steroid treatment for premature lung maturation on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). *Early Hum Dev* 2010;86:319-25.

Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, et al. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol. Meas* 2009;30:215-226.

Schneider U, Frank B, Fiedler A, et al. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med* 2008a;36:433-41.

Schneider U, Jaekel S, Heinicke E, et al. Autonome Reifung unter dem Einfluss plazentarer Insuffizienz. *Geburtsh Frauenheilk* 2008b; 68 - FV\_Geb\_02\_12

Schneider U, Fiedler A, Liehr M, et al. Fetal heart rate variability in growth restricted fetuses. *Biomed Tech* 2006;51:248–50.

Schrader J. Das Herz. In: Silbernagel S, Klinke R. (Hrsg). *Lehrbuch der Physiologie*. 2001; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 3. Aufl.:109-44.

Schwab M, Roedel M, Akhtar Anwar M, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol* 2000;528:619-32.

Schwab M, Schmidt K, Roedel M, et al. Non-linear changes of electrocortical activity after antenatal betamethasone treatment in fetal sheep. *J Physiol* 2001;531:535-43.

Schwab M, Coksaygan T, Samtani MN, et al. Kinetics of betamethasone and fetal cardiovascular adverse effects in pregnant sheep after different doses. *Obstet Gynecol* 2006;108:617-25.

Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:61-71.

Segar JL, Lumbers ER, Nuyt AM, et al. Effect of antenatal glucocorticoids on sympathetic nerve activity at birth in preterm sheep. *Am J Physiol* 1998;274:R160-7.

Severi FM, Rizzo G, Bocchi C, et al. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:8-19.

Shalev E, Weiner E. A comparison of the non-stress test, oxytocin challenge test, Doppler velocimetry and biophysical profile in predicting umbilical rein pH in growth-retarded fetuses. *Int J Gynecol Obstet* 1993;43:16-9.

Shaw G, Savard P. On the detection of QRS variations in the ECG. *IEEE Trans. Biomed. Engin* 1995;42:736–741.

Shenker L. Fetal cardiac arrhythmias. *Obstet. Gynecol Surv* 1979;34:561–72.

Steding G, Seidl W. Cardio-vaskuläres System. In: Hinrichsen KV (Hrsg.) *Humanembryologie*, 1979; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris Tokyo Hong Kong Barcelona.

Sibony O, Fouillot JP, Luton D, et al. Effects of neuromuscular blockade on fetal heart rate variability: a power spectrum analysis. *J Appl Physiol* 1995;79:63-5.

Sloboda DM, Challis JR, Moss TJ, et al. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des* 2005;11:1459-72.

Snijders RJM, Ribbert LSM, Visser GHA, et al. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:22–7.

Stigter RH, Mulder EJ, Visser GH. Hourly fetal urine production rate in the near-term fetus: is it really increased during fetal quiet sleep? *Early Hum Dev* 1998;50:263-72.

Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, et al. Fetal urine production in late pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:345431.

Stinstra JG, Peters MJ. The influence of fetoabdominal tissues on fetal ECGs and MCGs. *Arch Physiol Biochem* 2002;110:165-76.

Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, et al. Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1235-43.

Street P, Dawes GS, Moulden M, et al. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:515-23.

Sturm R., Muller H.P., Pasquarelli A., et al. Multi-channel magnetocardiography for detecting beat morphology variations in fetal arrhythmias. *Prenat. Diagn* 2004;24:1-9.

Swartjes JM, van Geijn HP, Mantel R, et al. Coincidence of behavioural state parameters in the human fetus at three gestational ages. *Early Hum Dev* 1990;23:75-83.

Swartjes JM, van Geijn HP, Mantel R, et al. Quantitated fetal heart rhythm at 20, 32 and 38 weeks of gestation and dependence on rest-activity patterns. *Early Hum Dev* 1992;28:27-36.

Swinney KR, Wikswo Jr. JP. A calculation of the magnetic field of a nerve action potential. *Biophys J* 1980;32:719–31.

Takahashi N, Nishida H, Arai T, et al. Abnormal cardiac histology in severe intrauterine growth retardation infants. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:341-6.

Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, et al. Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:711-4.

Task Force. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–81.

Thacker SB, Berkelman RI. Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected fetal surveillance techniques. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:121-141.

Trautwein W, Isenberg G. Elektrophysiologie des Herzens. In: Krayenbühl HP, Kübler W. (Hrsg). *Kardiologie in Klinik und Praxis*. 1981; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York Kap. 6.

Ten Hof J, Nijhuis IJ, Mulder EJ, et al. Longitudinal study of fetal body movements: nomograms, intrafetal consistency, and relationship with episodes of heart rate patterns A and B. *Pediatr Res* 2002;52:568-75.

Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:750-6.

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive Care for Extreme Prematurity —Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.

Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, et al. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A Review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:237-58.

Vandenbosche RC, Kirchner JT. Intrauterine growth retardation. *Am Fam Physician* 1998;58:1384-90.

van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, et al. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev* 1999a;54:259-269.

van Leeuwen P, Hailer B, Bader W, et al. Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999b;106:1200-1208.

van Leeuwen P, Geue D, Lange S, et al. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:909–16.

van Leeuwen P, Lange S, Klein A, et al. Reproducibility and reliability of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *Physiol Meas* 2004b;25:539-52.

van Leeuwen P, Cysarz D, Lange S, et al. Increase in regularity of fetal heart rate variability with age. *Biomed Tech* 2006;51:244-7.

van Leeuwen P, Lange S, Geue D, et al. Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures. *Biomed Tech* 2007;52:61-5.

van Vliet MA, Martin CB Jr, Nijhuis JG, et al. Behavioural states in the fetuses of nulliparous women. *Early Hum Dev* 1985;12:121-35.

- Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth retarded, and diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 1993;10:275-9.
- Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F, et al. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:117-25.
- Visser GH, Goodman JD, Levine DH, et al. Micturition and the heart period cycle in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:803-5.
- Visser GH, Goodman JD, Levine DH, et al. Diurnal and other cyclic variations in human fetal heart rate near term. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:535-44.
- Visser GHA, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:698-703.
- Visser GH, Mulder EJ, Stevens H, et al. Heart rate variation during fetal behavioural states 1 and 2. *Early Hum Dev* 1993;34:21-8.
- Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:550-8.
- Voigt M, Rochow N, Jährig K, et al. Dependence of neonatal small and large for gestational age rates on maternal height and weight--an analysis of the German Perinatal Survey. *J Perinat Med* 2010;38:425-30.
- Vogel S. Vergleich von Parametern der fetalen Magnetokardiographie (fMKG) unter Verwendung von biomagnetischen Mess-Systemen mit unterschiedlicher Anzahl von Messkanälen. Dissertation 2006; Friedrich-Schiller-Universität Jena
- Volk KA, Roghair RD, Jung F, et al. Coronary endothelial function and vascular smooth muscle proliferation are programmed by early-gestation dexamethasone exposure in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R1607-14.
- Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:34.e1-9.
- Wakai RT, Wang M, Pedron SL, et al. Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev* 1993;35:15-24.
- Wakai RT, Lenge JM, Leuthold AC. Transmission of electric and magnetic foetal signals in a case of ectopia cordis: the dominant role of the vernix caseosa. *Phys Med Biol* 2000;45:1989-95.
- Wakai RT. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Exp Neurol* 2004;190 Suppl 1:S65-S71.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transportable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003;23:5293-300.

- Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC Prenatal glucocorticoid programming of brain corticoid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience* 2001;104:71–9.
- Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13:113-28.
- Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F154-7.
- Wigglesworth JS. Aetiology of fetal undergrowth. In: Sharp F, Faser RB, Milner RGD (eds.). *Fetal growth*. 1988; Royal College Obstet Gynaecol, London:185-195.
- Wladimiroff JW. Behavioural states and cardiovascular dynamics in the human fetus; an overview. *Early Hum Dev* 1994;37:139-49.
- Zhao H, Chen M, VanVeen BD, et al. Simultaneous Fetal Magnetocardiography and Ultrasound/Doppler Imaging. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:1167.
- Zhu YS, Szeto HH. Cyclic variation in fetal heart rate and sympathetic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1001-5.
- Zhuravlev Y, Rassi D, Mishoin AA, et al. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev* 2002;66:1–10.
- Ziemssen T, Süss M, Reichmann H. Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine Einführung. *Neurophysiol Lab* 2002;24:57-77.

# H Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Schneider  
Vorname: Uwe  
geb.: 14. November 1973  
Geburtsort: Arnstadt  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

## Schul- und Universitätsausbildung

1992 Allgemeine Hochschulreife, Durchschnittsnote: 1,0  
1993 - 2000 Medizinstudium, Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)  
1996 - 1997 einjähriger Studienaufenthalt  
"Guy's and St. Thomas' Hospitals' Medical Schools (UMDS)", London  
Jahresstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)  
1998 - 2000 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes

## Berufliche Tätigkeit

2001 – 2006 Arzt im Praktikum, Assistenzarzt  
2006 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
seit 07/2007 Oberarzt der Abteilung Geburtshilfe  
Universitätsfrauenklinik Jena, Friedrich – Schiller – Universität Jena  
2010 Anerkennung der Fakultativen Weiterbildung,  
Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
2011 DEGUM II

## Wissenschaftliche Tätigkeit

1997 - 2012 Arbeitsgruppe 'Fetaler Biomagnetismus'  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, FSU Jena  
Promotionsthema: Entwicklung und Evaluierung eines methodischen Standards zur Aufzeichnung und Analyse fetaler 'Auditorisch evozierter biomagnetischer corticaler Felder' im Rahmen der fetalen Magnetoencephalographie. Verteidigung: 06/2003, Prädikat: 'magna cum laude'  
Leitung geförderter Projekte:  
2001 – 2002 Auditorisch Evozierte Corticale Felder in der Magnetoencephalographie als Marker der perinatalen Hirnreifung  
Nachwuchsförderungsprogramm, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Klinikum der Friedrich – Schiller – Universität (FSU) Jena  
2004 – 2006 DFG – Projekt KA 1726/2-1, KA 1726/2-2:  
Untersuchung der Reifung komplexer neurovegetativer (autonomer) Steuerungen der fetalen Herzschlagdynamik unter physiologischen Bedingungen und deren Störungen mittels fetaler Magnetokardiografie (FMKG)  
2007 - 2012 DFG – Projekt SCHN 775/2-3  
Biomagnetische Störungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralnervöser Reifung und dessen Störung durch intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Glucocorticoidgabe“

## Mitgliedschaft in Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)  
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)  
Mitteldeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (MGFG)  
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)  
Arbeitsgemeinschaft Feto-Maternale Medizin (AGFM) der DGGG

**Fremdsprachenkenntnisse** Englischfließend; Russisch, Latein Schulausbildung (10 Jahre, 2 Jahre)

## Zivildienst

1992 - 1993 Pflegediensthelfer, Orthopädische Klinik des Marienstift Arnstadt

Jena, 12. März 2014



## **I Danksagung**

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis einer langjährigen Forschungsarbeit in der Zusammenarbeit zwischen der Abteilung Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Jena, der Arbeitsgruppe Systemanalyse und dem interdisziplinären Biomagnetischen Zentrum der Hans – Berger – Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena. Diese Zusammenarbeit war und ist stets Voraussetzung für das Gelingen der Forschungsvorhaben und für diese stimulierende und kollegiale Zusammenarbeit bin ich allen beteiligten Kollegen sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Professor Dr. med. Ekkehard Schleussner**, durch dessen unbeirrbarer Überzeugung ich damals als Medizinstudent in die Arbeitsgruppe ‚Fetaler Biomagnetismus‘ gekommen bin, unter dessen Betreuung ich meine Dissertation bearbeitet und erfolgreich beendet habe, der mir das Vertrauen geschenkt und mich mit der Verantwortung betraut hat, die Leitung der Arbeitsgruppe fortzuführen und dessen Unterstützung mich auf meinem gesamten Weg seither begleitet hat. Er hat in der Abteilung in der Tradition von Herrn **Professor Dr. med. Hans-Joachim Seewald** Arbeitsbedingungen geschaffen, die es möglich machten, klinische und Forschungsarbeit effektiv zu koordinieren.

Ich danke Herrn **Professor Dr.-Ing. Dirk Hoyer**, dem Leiter der AG Systemanalyse und meinem Kooperationspartner in unserer interdisziplinären Arbeitsgruppe. Die dargestellten Ergebnisse basieren entscheidend auf seiner methodischen Expertise in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ohne die die Arbeitsgruppe insgesamt und ich als deren klinischer Leiter nicht erfolgreich arbeiten könnten.

Ich danke allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe ‚Fetaler Biomagnetismus‘, die an der Koordination der Studien, Erhebung der Daten und deren Auswertung beteiligt waren: **Frau Dr. rer. nat. Birgit Frank, Frau Jana Ziegler, Frau Dipl. Biol. Angelika Stacke, Herrn Dipl. Ing. Samuel Nowack, Herrn Florian Tetschke, B. Sc., und Herrn Stefan Ludwig, B.Sc. und Frau PD Dr. med. Christiane Kähler** aus deren Händen ich die federführende Betreuung der Methode ‚Fetale Magnetokardiographie‘ übernommen habe.

Im Laufe der Jahre haben eine Reihe von medizinischen Doktorandinnen und Doktoranden ihre Arbeiten erfolgreich innerhalb der Arbeitsgruppe abgeschlossen, einige Verfahren laufen bzw. stehen kurz vor dem Abschluß. Mein Dank für die kontinuierliche Unterstützung unserer Arbeit geht an **Frau Dr. med. Anja Fiedler, Frau Dr. med. Annett Ronneburger, Frau Dr.**

**med. Sabine Vogel, Frau Dr. med. Beatrix Schröder, Herrn Dr. med. Christian Arnscheidt, Frau Dr. med. Esther Heinicke – Riedel, Frau Dr. med. Anja Rudolph, Frau Dr. med. Ulrike Wallwitz und an Frau Cand. med. Susann Jaekel, Frau Cand. med. Franziska Jaenicke, Frau Cand. med. Franziska Bode und Frau Cand. med. Isabelle Kynass.**

Ich danke den Kolleginnen und Kollegen in der Abteilung Geburtshilfe, die mich über die vergangenen Jahre dabei unterstützt haben, dass ich meine klinischen Verpflichtungen und Forschungsaufgaben koordinieren konnte und insbesondere danke ich **Herrn Prof. Dr. Dietmar Schlembach, Frau Dr. med. Tanja Groten und Frau Dr. med. Anja Fiedler**, die speziell in den vergangenen Monaten während der Fertigstellung der Habilitationsschrift viele Pflichten von meinen Schultern genommen haben.

Ich möchte mich bei den Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums für die stete Unterstützung unserer Arbeiten bedanken, dafür, dass sie uns über so manche technische Hürde hinweggeholfen haben und für die sachdienlichen, stimulierenden Hinweise: **Prof. Dr.-Ing. Jens Haueisen, Prof. Dr. rer. nat. H. Nowak, Dr. rer. nat. Ralph Huonker, Dr. rer.nat. Frank Gießler, Mario Liehr, Dipl. Ing. Uwe Schulze**

Ich danke meiner Frau **Barbara** und meinen Söhnen **Moritz und Jakob** für die Kraft, die sie mir geben und die Freude, die sie mir jeden Tag schenken.

## **K        Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass mir die Habilitationsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 07.01.1997 bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der interdisziplinären Arbeitsgruppe ‚Fetaler Biomagnetismus‘ an der Universitätsfrauenklinik Jena, Abteilung Geburtshilfe und der Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Arbeitsgruppe ‚Systemanalyse‘ des Universitätsklinikums Jena. Sie waren an der Konzeption der Studien, der Studienkoordination, Durchführung der Untersuchungen, der Verarbeitung der Daten und an deren Auswertung beteiligt und/oder haben die Arbeit redigiert.

**Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer**, Leiter der AG ‚Systemanalyse‘, Hans-Berger-Klinik für Neurologie

**Prof. Dr. med. habil. Ekkehard Schleussner**, Direktor der Abteilung Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik

**PD Dr. med. habil. Christiane Kähler**, Ärztin, derzeit Praxis für Pränatale Diagnostik Erfurt, bis 2004 Abteilung Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik Jena

**Dr. med. Anja Fiedler**, Ärztin, Universitätsfrauenklinik Jena

**Dr. med. Barbara Grimm**, Ärztin, Universitätsfrauenklinik Jena (bis 2010)

**Dr. rer. nat. Birgit Frank**, wissenschaftliche Mitarbeiterin, AG Systemanalyse (bis 2006)

**Dipl. Ing. Samuel Nowack**, wissenschaftlicher Mitarbeiter, AG Systemanalyse

**Florian Tetschke, B.Sc.**, wissenschaftlicher Mitarbeiter, AG Systemanalyse

**Jana Ziegler**, Studienkoordinatorin

**Angelika Stacke**, technische Assistentin (bis 2010)

2. Die ehemaligen und derzeitigen Doktorandinnen der Arbeitsgruppe ‚Fetaler Biomagnetismus‘, deren Dissertationen Teilaspekte der vorgelegten Arbeit oder methodische Voraussetzungen geliefert haben. Eine Liste der Disserationsthemen ist beigelegt.

**Cand. med. Susann Jaekel**, Ärztin, Universitätsfrauenklinik, laufendes Promotionsverfahren  
**Cand. med. Franziska Jaenicke**, Ärztin, derzeit Robert-Koch-Krankenhaus Apolda, Kinderklinik, Dissertation in Fertigstellung

**Dr. med. Esther Heinicke**, abgeschlossenes Promotionsverfahren (2012)

**Dr. med. Anja Rudolph**, abgeschlossenes Promotionsverfahren (2012)

**Dr. med. Ulrike Wallwitz**, abgeschlossenes Promotionsverfahren (2012)

**Dr. med. Beatrix Schröder**, Ärztin, Doktorandin bis 2011

**Dr. med. Sabine Vogel**, Ärztin, Doktorandin bis 2006

**Dr. med. Annett Ronneburger**, Ärztin, Doktorandin bis 2004

3. Die Mitarbeiter des Biomagnetischen Zentrum der Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, die die technische Durchführung der Messungen und der Datenaufarbeitung mitbetreuten:

**Prof. Dr. Ing. Jens Haueisen**, ehem. Leiter des Biomagnetischen Zentrums, jetzt Institut für Biomedizinische Technik und Informatik, TU Ilmenau

**Prof. Dr. rer. nat. habil. Hannes Nowak**

**Dr. rer. nat. Frank Giesler**

**Dr. rer. nat. Ralph Hounker**

**Dipl. Ing. Mario Liehr**

**Dipl.-Ing. Uwe Schulze**

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs – bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, den 12. Mrz. 2014

Dr. med. Uwe Schneider

**Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass von mir an keiner anderen Stelle ein Habilitationsverfahren für das gleiche Fachgebiet beantragt oder erfolglos beendet wurde.

Jena, den 12. Mrz. 2014

Dr. med. Uwe Schneider

## **Publikationen der Ergebnisse, Promotionsarbeiten**

### **Studienansatz 1:**

Frank B, Pompe B, Schneider U, Hoyer D. Permutation Entropy improves Fetal Behavioural State Classification based on Heart Rate Analysis from Biomagnetic Recordings in Near Term Fetuses. Med Biol Eng Comp. 2006, 44: 179-187.

### **Studienansatz 2:**

Schneider U, Frank B, Fiedler A, Kaehler C, Hoyer D, Liehr M, Haueisen J, Schleussner E. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. J Perinat Med. 2008, 36, 433-441.

Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, Hoyer D. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. Physiol. Meas. 2009, 30, 215-226.

### **Studienansatz 3a:**

Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, Tetschke F, Di Pietro Paolo D, Haueisen J, Schleußner E, Schneider U: Indices of fetal development derived from heart rate patterns. Early Hum Dev. 2009, 85, 379-386.

**Esther Heinicke; in Begutachtung:** Querschnittsstudie zur normalen Entwicklung der fetalen Herzfrequenzregulation unter Berücksichtigung der Herausbildung fetaler Verhaltenszustände mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

### **Studienansatz 3b:**

**Anja Rudolph, 2012:** Longitudinalstudie zur normalen Entwicklung autonomer Rhythmen im II. und III. Schwangerschaftstrimester mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

### **Studienansatz 4:**

Schneider U, Fiedler A, Schröder B, Jaekel S, Stacke A, Hoyer D, Schleussner S. The effect of antenatal steroid treatment for premature lung maturation on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). Early Hum Dev. 2010, 86, 319-325.

**Beatrix Schröder, 2011:** Akute Beeinflussung der fetalen Herzfrequenzregulation durch maternale Applikation von Betamethason zur Lungenreifeinduktion untersucht mittels fetaler Magnetokardiographie

**Studienansatz 5:**

**Franziska Jaenicke, laufend:** Untersuchung des langfristigen Einflusses von Glucocortikoidgabe bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt auf die fetale Entwicklung des autonomen Nervensystems mittels des Vergleichs der Herzfrequenzvariabilität bestimmt durch longitudinale magnetokardiografische Messungen.

**Studienansatz 6a**

Schneider U, Fiedler A, Liehr M, Kähler C, Schleussner E. Fetal heart rate variability in growth restricted fetuses. Biomed Tech 2006, 51, 248 – 250.

**Anja Fiedler, 2005:** Herzfrequenzvariabilitätsparameter bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUWR)–Untersuchung auf Basis der fetalen Magnetokardiographie (FMKG)

**Studienansatz 6b:**

**Susann Jaekel, eingereicht:** Die Entwicklung der fetalen Herzfrequenzvariabilität unter dem Einfluss plazentarer Insuffizienz